

4-[1-(フェニルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (25 mg, 0.0780 mmol), フェニルイソシアネート (0.013 ml, 0.117 mmol) を用いて実施例 330 と同様の反応を行い、得られた結晶をジエチルエーテル：エタノール = 10 : 1 に懸濁、結晶を濾取、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (11 mg, 0.0250 mmol, 32.09%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.03(3H, s), 4.12(3H, s), 6.45(1H, m), 6.73(1H, m), 7.16-7.27(2H, m), 7.38-7.43(3H, m), 7.65-7.69(3H, m), 7.97(2H, m), 8.08(1H, m), 8.43(1H, brs), 8.38(1H, d, J = 8.8 Hz).

実施例 331-2

4-[1-(2-チアゾリルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (25 mg, 0.0780 mmol) を N,N-ジメチルホルムアミド (0.4 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (6 mg) を加え、室温で 15 分間攪拌した。これにフェニル N-(2-チアゾリル) カルバメート (30 mg, 0.1362 mmol) を加え、80℃で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール系) に付し、得られた結晶をエタノールに懸濁、これをヘキサンで希釈後結晶を濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (23 mg, 0.0515 mmol, 66.04%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.94(6H, s), 6.42(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.68(1H, d, J = 3.4 Hz), 7.08(1H, d, J = 4.0 Hz), 7.17(1H, d, J = 8.8 Hz), 7.38(1H, s), 7.46-7.48(2H, m), 7.56(1H, s), 8.07(1H, d, J = 3.4 Hz), 8.43(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.65(1H, d, J = 8.8 Hz), 13.13(1H, brs).

実施例 332

4-(1-シクロプロピルカルバモイル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (50 mg, 0.1560 mmol), 水素化ナトリウム (8 mg, 0.1873 mmol), フェニル N-シクロプロピルカルバメート (30 mg, 0.1716 mmol) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、淡赤色結晶として標題化合物 (30 mg, 0.0744 mmol, 47.64%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.71(2H, m), 0.94(2H, m), 2.91(1H, m), 4.06(3H, s), 4.07(3H, s), 5.79(1H, brs), 6.41(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.63(1H, d, J = 3.2 Hz), 7.16(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.26(1H, s), 7.39-7.43(2H, m), 7.63(1H, s), 8.26(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.45(1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 333

4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)-1H-インドール-5-イルオキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-6,7-ジメトキシキノリン (75 mg, 0.3122 mmol), 水素化ナトリウム (13 mg, 0.3278 mmol), フェニル N-(2-フルオロエチル)カルバメート (45 mg, 0.3278 mmol) を用いて実施例 310 と同様の反応を行い、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) に付し、無色結晶として標題化合物 (24 mg, 0.0586 mmol, 18.78%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.56(1H, q, J = 5.0 Hz), 3.63(1H, q, J = 5.0 Hz), 3.92(3H, s), 3.96(3H, s), 4.53(1H, t, J = 5.0 Hz), 4.65(1H, t, J = 5.0 Hz), 6.39(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.71(1H, d, J = 3.8 Hz), 7.17(1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz), 7.40(1H, s), 7.49(1H, d, J = 2.0 Hz), 7.55(1H, s), 7.96(1H, d, J = 3.8 Hz), 8.34(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.42(1H, d, J = 5.0 Hz), 8.48(1H, t, J = 5.0 Hz).

実施例 334

6, 7-ジメトキシ-4-(5-(1-(4-フルオロフェニルカルボニル)-インドリル)オキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン (25 mg, 0.0780 mmol, W09717329, P.52 に記載) をトルエン (1.6 ml) に溶解し、4-フルオロフェニル イソシアネート (22 ml, 0.1951 mmol, 2.5 eqM) を加え、窒素雰囲気下 5 時間 30 分加熱還流した。放冷後反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル系) で精製した。得られた結晶をエタノールに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (18 mg, 0.0393 mmol, 50.44 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.05 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.43 (1H, d, J = 5.6 Hz), 6.72 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.12 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.43 (3H, m), 7.53 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.63 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 5.6 Hz).

実施例 3 3 5

6, 7-ジメトキシ-4-[5-(1-(4-フルオロフェニルカルバモイル)-インドリニル)オキシ]キノリン

6, 7-ジメトキシ-(4-(5-インドリニルオキシ)キノリン (20 mg, 0.0620 mmol) を用いて実施例 3 3 4 と同様の反応を行うことにより、淡黄色結晶として標題化合物 (18 mg, 0.0392 mmol, 63.19 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.30 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.12 (2H, t, J = 8.4 Hz), 6.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.47 (1H, brs), 7.01-7.07 (4H, m), 7.42 (2H, dd, J = 9.2, 13.2 Hz), 7.43 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz).

中間体は以下のように合成した。

製造例 3 3 5-1

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリニルオキシ)キノリン

6, 7-ジメトキシ-4-(5-インドリルオキシ)キノリン (30 mg, 0.0780

mmol, W09717329, P.52 に記載) をトリフルオロ酢酸 (0.9 ml) に溶解し、氷冷下トリエチルシラン (45 ml, 0.2808 mmol, 3.0 eqM) を加え、窒素雰囲気下室温で4時間30分攪拌した。放冷後反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-エタノール系) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (20 mg, 0.0620 mmol, 66.28 %) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.08 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.65 (2H, t, J = 8.4 Hz), 4.06 (6H, s), 6.48 (1H, d, J = 5.4 Hz), 6.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.84 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 6.95 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5.4 Hz).

### 実施例 3 3 6

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル)—N'—(3—メチルチオプロピル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル) カルバメート (40mg, 0.088mmol) と 3—(メチルチオ) プロピルアミンから表記化合物 (35.7mg, 0.077mmol, 87.1%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.68 (2H, m), 2.04 (3H, s), 3.16 (2H, m), 3.18-3.35 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.76-3.79 (2H, m), 4.40-4.42 (2H, m), 6.23 (1H, t, J=5.6Hz), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16 (2H, d, J=9.2Hz), 7.52 (2H, d, J=9.2Hz), 7.61 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=4.0Hz), 8.75 (1H, s).

### 実施例 3 3 7

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル)—N'—(3—メチルスルフォニルプロピル) ウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル) オキシフェニル) カルバメート (50mg, 0.11mmol) と 3—(メタンスルフォニル) プロピルアミンから表記化合物 (32.4mg,



0.065mmol, 59.2%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.85 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.11 (2H, m), 3.21 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.30 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz), 7.61 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

### 実施例 3 3 8

N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(メチルスルフォニル)ウレア

窒素雰囲気下、水素化ナトリウム(11mg, 0.275mmol)をテトラヒドロフラン(8ml)に懸濁させ、氷水浴冷却下にメタンサルフォニルアミド(31.4mg, 0.330mmol)を加えた後、室温にて10分攪拌した。フェニル N—(4—(6—シアノ—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル)オキシフェニル)カルバメート(50mg, 0.110mmol)を加え60℃にて1時間攪拌した。不溶物をろ去し、減圧濃縮後、テトラヒドロフラン—ヘキサン(1:2)を加えて結晶化させ、表記化合物(37.6mg, 0.082mmol, 75.0%)を灰白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.75 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.77 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.61 (2H, d, J=8.8Hz), 7.64 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.69 (2H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

### 実施例 3 3 9

メチル 4—(4—(((4—フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキシレート

実施例 10と同様の手法により、4—(4—アミノフェノキシ)—7—メトキシ—6—メトキシカルボニルキノリン(486mg, 1.5mmol)と4—フルオロフェニルイソシアネートから表記化合物(600mg, 1.3mmol, 86.8%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 3 9 - 17-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン

WO 0 0 5 0 4 0 5 に記載の 4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン ヒドロクロリド(5.19g, 18.0mmol) から、製造例 1 1 と同様の手法により表記化合物(1.743g, 4.91mmol, 27.2%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 4.07 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=5.2Hz), 7.32 (2H, d, J=9.2Hz), 7.55 (1H, s), 8.36 (2H, d, J=9.2Hz), 8.69 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例 3 3 9 - 24-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン

製造例 1 0 と同様にして 7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン(1.73g, 4.88mmol) から表記化合物(1.053g, 3.25mmol, 66.5%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.97 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.76 (2H, m), 6.98 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.61 (1H, d, J=5.2Hz), 8.83 (1H, s).

実施例 3 4 0メチル 7-メトキシ-4-(4-(((1, 3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート

実施例 1 3 1 と同様の手法により、4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン(486mg, 1.5mmol) とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物(306mg, 0.68mmol, 45.3%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.85 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.27 (2H, d, J=9.2Hz), 7.37 (1H, br), 7.52 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=9.2Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 9.11 (1H, br), 10.53 (1H, br).

実施例 3 4 14 - (4 - (((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4 - (4 - (((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシレート (300mg, 0.65mmol) にメタノール (9ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml) を加え、室温で 2 時間、60°C にて 20 分間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、1 規定塩酸を加えて中和後、メタノール (6ml)、水 (6ml) を加えて一晩撹拌し、析出した淡褐色結晶をろ取、減圧乾燥し、表記化合物 (227mg, 0.51mmol, 78.0%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.57 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 8.84 (1H, s).

実施例 3 4 27 - メトキシ - 4 - (4 - (((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキシリック アシド

実施例 3 4 1 と同様の手法により、メチル 7 - メトキシ - 4 - (4 - (((1, 3 - チアゾール - 2 - イルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート (263mg, 0.58mmol) から表記化合物 (243mg, 0.56mmol, 95.4%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 4.00 (3H, s), 6.63 (1H, d, J=5.2Hz), 7.10 (1H, d, J=3.6Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 7.36 (1H, d, J=3.6Hz), 7.57 (1H, s), 7.65 (2H, d, J=8.8Hz), 8.62 (1H, s), 8.78 (1H, d, J=5.2Hz), 9.64 (1H, s).

実施例 3 4 32 - プロピル 4 - (4 - (((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシレート

4 - (4 - (((4 - フルオロアニリノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (84mg, 0.19mmol) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶解後、氷冷撹拌下 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルア

ミノプロピル) カルボジイミド ヒドロクロリド(54mg, 0.28mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1水和物(38mg, 0.28mmol)、トリエチルアミン(0.079ml, 0.56mmol)、2-プロパノール(0.15ml)を加えて室温で一晩撹拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(15.0mg, 0.03mmol, 16%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.32 (6H, d, J=6.4Hz), 3.95 (3H, s), 5.15 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, d, J=9.2Hz), 7.46 (2H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s).

#### 実施例 3 4 4

2-メトキシエチル 4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(84mg, 0.19mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解後、氷冷撹拌下1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド(54mg, 0.28mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1水和物(38mg, 0.28mmol)、トリエチルアミン(0.079ml, 0.56mmol)、2-メトキシエタノール(0.15ml)を加えて室温で一晩撹拌した。反応液をそのままシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(47.1mg, 0.093mmol, 49.6%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.65 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.40 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.24 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s), 8.81 (1H, s).

#### 実施例 3 4 5

2-メトキシエチル 7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート

7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド(87.3mg, 0.20mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に溶解後、氷冷攪拌下 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド ヒドロクロリド(58mg, 0.30mmol)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1水和物(41mg, 0.30mmol)、トリエチルアミン(0.084ml, 0.60mmol)、2-メトキシエチルアミン(0.052ml, 0.60mmol)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチル、次いでヘキサンを加えて結晶を析出させ、ろ取、減圧乾燥し、表記化合物(24.4mg, 0.049mmol, 24.7%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.48 (4H, s), 4.02 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.26 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, br), 7.51 (1H, s), 7.61 (2H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 9.11 (1H, s), 10.54 (1H, s).

実施例 3 4 6

N 6-メトキシ-7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

7-メトキシ-4-(4-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシリック アシド(55mg, 0.13mmol)とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 3 4 5と同様な手法により、表記化合物(36.1mg, 0.078mmol, 61.5%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.73 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, br), 7.25 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, br), 7.48 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.44 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 9.11 (1H, s), 11.44 (1H, s).

実施例 3 4 7

4-(4-(2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 10 と同様の方法で 4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(50mg, 0.16mmol) と 2,4-ジフルオロフェニル イソシアネートから表記化合物(59.9mg, 0.13mmol, 79.8%) を淡黄色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.00 (3H, s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03 (1H, m), 7.23 (2H, d, J=8.8Hz), 7.33 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.58 (2H, d, J=8.8Hz), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.07 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 9.16 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 347-1

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

製造例 14 に記載された 4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-メトキシキノリン(4.76g, 11.6mmol) から実施例 112 と同様の手法により表記化合物(1.56g, 5.0mmol, 43.4%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.00 (3H, s), 5.15 (2H, m), 6.39 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (2H, d, J=8.8Hz), 6.92 (2H, d, J=8.8Hz), 7.46 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.60 (1H, d, J=5.2Hz), 8.66 (1H, s).

実施例 348

4-(4-(4-フルオロアニリノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 10 と同様の方法で 7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド(288mg, 0.89mmol) と 4-フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物(265mg, 0.58mmol, 64.6%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.29 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, m), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.41-7.48 (4H, m), 7.51 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 4 8 - 17-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

4-メチルアミノフェノール(1.04g, 8.45mmol)をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(290mg, 8.45mmol)を徐々に加えて20分間攪拌した。製造例 1 5 2 - 3 で得られた7-メトキシ-4-クロロ-6-キノリンカルボキサミド(1.00g, 4.23mmol)を加え、100℃にて3時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(815mg, 2.52mmol, 59.6%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.88 (3H, s), 4.09 -4.16 (4H, m), 5.88 (1H, br), 6.45 (1H, d, J=5.6Hz), 6.68 (2H, m), 7.01 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.80 (1H, br), 8.61 (1H, d, J=5.6Hz), 9.31 (1H, s).

実施例 3 4 97-メトキシ-4-(4-((2-チアゾリルアミノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 3 1 と同様の方法で6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリン(50mg, 0.16mmol)とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物(33.0mg, 0.073mmol, 47.5%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.37 (3H, s), 4.02 (3H, s), 6.64 (1H, br), 7.02 (1H, br), 7.30 -7.33 (3H, m), 7.47 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 04-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (30.0mg, 0.073mmol, 49.4%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.54 (2H, m), 2.50 (1H, m), 3.16 (3H, s), 4.03 (3H, s), 6.27 (1H, d, J=2.8Hz), 6.60 (1H, d, J=5.6Hz), 7.27 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 3 5 0 - 1

4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 6-カルバモイル-7-メトキシ-4-(4-メチルアミノフェノキシ)キノリン(323mg, 1.00 mmol)と 4-ニトロフェニル クロロフォルメートから表記化合物(373mg, 0.076mmol, 76.4%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.47 (3H, s), 4.15 (3H, s), 5.89 (1H, br), 6.56 (1H, d, J=5.6Hz), 7.23 -7.45 (6H, m), 7.56 (1H, s), 7.82 (1H, s), 8.27 (2H, d, J=8.8Hz), 8.69 (1H, d, J=5.6H z), 9.29 (1H, s).

#### 実施例 3 5 1

7-メトキシ-4-(4-((3-メチルチオプロピルアミノ)カルボニル)-4-メチルアミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4-ニトロフェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル)-N-メチルカルバメート (73mg, 0.15mmol) と 3-(メチルチオ)プロピルアミンから表記化合物 (44.8mg, 0.099mmol, 65.9%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.64 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.42 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.16 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.17 (1H, t, J=5.6Hz), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).



実施例 3 5 2

4 - ( 4 - ( ( 3 - メチルスルフォニルプロピルアミノ ) カルボニル ) - 4 - メチルアミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4 - ニトロフェニル N - ( 4 - ( 6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) - N - メチルカルバメート ( 73mg, 0.15mmol ) と 3 - ( メチルスルフォニル ) プロピルアミンから表記化合物 ( 42.7mg, 0.088mmol, 58.7% ) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.81 (2H, m), 2.94 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.17 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.26 (1H, t, J=5.6Hz), 6.60 (1H, d, J=5.2Hz), 7.28 (2H, d, J=8.8Hz), 7.39 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 5 3

4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( 3 - メチルチオプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4 - フェニル N - ( 4 - ( 6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) カルバメート ( 89.5mg, 0.20mmol ) と 3 - ( メチルチオ ) プロピルアミンから表記化合物 ( 71.1mg, 0.155mmol, 77.5% ) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.69 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.04 - 2.05 (2H, m), 3.17 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (1H, t, J=6.0Hz), 7.05 (1H, d, J=9.6Hz), 7.30 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.49 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.64 - 8.65 (2H, m).

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 3 5 3 - 1

フェニル N - ( 4 - ( 6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - アミノフェノキシ ) キノリン ( 752mg, 2.30mmol ) から表記化合物 ( 391.5mg, 0.875mmol, 38.1% ) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.14 (3H, s), 5.92 (1H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.02 (2H, m), 7.21 -7.31 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.23 (1H, br), 8.68 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.27 (1H, s).

#### 実施例 3 5 4

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((3 - メチルスルフォニルプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、4 - フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (89.5mg, 0.20mmol) と 3 - (メチルスルフォニル) プロピルアミンから表記化合物 (41.3mg, 0.084mmol, 42.1%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.85 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.12 (2H, m), 3.21 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.73 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.64 -8.66 (2H, m).

#### 実施例 3 5 5

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 2, 2, 2 - トリフルオロエチルアミンから表記化合物 (47.4mg, 0.105mmol, 69.9%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.96 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, dd,  $J=2.8, 11.6\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.16 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.64-8.67 (2H, m).

#### 実施例 3 5 6

4 - (4 - ((3 - エトキシプロピルアミノ) カルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル -

7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 3-エトキシプロピルアミンから表記化合物 (45.2mg, 0.099mmol, 66.0%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.10 (3H, t, J=7.2Hz), 1.65 (2H, m), 3.14 (2H, q, J=7.2Hz), 3.35-3.44 (4H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.61 (1H, m), 7.05 (1H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.22 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.64-8.67 (2H, m).

### 実施例 3 5 7

4-(3-フルオロ-4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (33mg, 0.074mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (23.9mg, 0.057mmol, 77.8%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.08 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.40 (1H, t, J=5.2Hz), 4.52 (1H, t, J=5.2Hz), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.88 (1H, m), 7.08 (1H, d, J=9.2Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.51 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

### 実施例 3 5 8

4-(4-((3-クロロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (33mg, 0.074mmol) と 3-クロロプロピルアミンから表記化合物 (22.0mg, 0.049mmol, 66.8%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.89 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.71 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.20

(1H, m), 8.37 (1H, s), 8.64 -8.66 (2H, m).

### 実施例 3 5 9

4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( ( 3 - フルオロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ  
フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 - ( 6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) カルバメート (67mg, 0.15mmol) と 3 - フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (7.9mg, 0.018mmol, 12.2%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.82 (2H, m), 3.20 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4.44 (1H, t, J=6.0Hz), 4.55 (1H, t, J=6.0Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.69 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=8.8Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.38 (1H, s), 8.64 -8.66 (2H, m).

### 実施例 3 6 0

7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - ( 4 - ( ( 3 - メトキシプロピルアミノ ) カ  
ルボニル ) アミノフェノキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 - ( 6 - カルバモイル - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 4 - キノリル ) オキシフェニル ) カルバメート (50mg, 0.106mmol) と 3 - メトキシプロピルアミンから表記化合物 (35.2mg, 0.075mmol, 71.1%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.66 (2H, m), 3.13 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.28-3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.16 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=5.6Hz), 7.15 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.6Hz), 8.77 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

### 製造例 3 6 0 - 1

4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 6 - キノリン  
カルボキサミド

製造例 1 0 に記載した 4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 6 - シアノ - 7 - ( 2

ーメトキシエトキシ)キノリン(3.448g, 9.67mmol)から、実施例112と同様な手法により、表記化合物(1.303g)を褐色結晶として得た。このまま次反応に用いた。

### 製造例360-2

4-フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート

製造例17と同様の方法で4-(4-アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド(1.303g, 3.69mmol)から表記化合物(1.462g, 3.09mmol, 83.7%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.48 (3H, s), 3.89 (2H, m), 4.44 (2H, m), 5.87 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.6Hz), 7.16 -7.29 (7H, m), 7.42 (2H, m), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz), 9.31 (1H, s).

### 実施例361

4-(4-((2-フルオロエチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例11と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート(47.3mg, 0.10mmol)と2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物(33.1mg, 0.075mmol, 74.8%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.26-3.38 (5H, m), 3.79 (2H, m), 4.38-4.41 (3H, m), 4.51 (1H, t, J=5.2Hz), 6.39 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=5.2Hz), 7.17 (2H, d, J=8.8Hz), 7.50 -7.54 (3H, m), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s).

### 実施例362

4-(4-((3-フルオロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例11と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート(47.3mg, 0.10mmol)と3-フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記

化合物 (8.0mg, 0.018mmol, 17.5%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.76-1.87 (2H, m), 3.17 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.38-4.45 (3H, m), 4.55 (1H, m), 6.24 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16 (2H, d, J=8.8Hz), 7.51 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.62-8.64 (2H, m), 8.77 (1H, s).

### 実施例 3 6 3

4 - (3 - フルオロ - 4 - ((3 - メトキシプロピルアミノ) カルボニル) アミノ  
フェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート (50mg, 0.102mmol) と 3 - メトキシプロピルアミンから表記化合物 (37.2mg, 0.076mmol, 75.2%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.66 (2H, m), 3.16 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.28-3.34 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 6.62 (1H, m), 7.06 (1H, d, J=11.2Hz), 7.31 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.22 (1H, m), 8.36 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.6Hz), 8.75 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

### 製造例 3 6 3 - 1

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (2 - メトキシエトキシ)  
- 6 - キノリンカルボキサミド

製造例 1 2 に記載された 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (6.368g, 18.0mmol) から、実施例 1 1 2 と同様な手法により、表記化合物 (991mg) を淡黄色結晶として得た。このまま次反応に用いた。

### 製造例 3 6 3 - 2

フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 -  
- キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7

— (2-メトキシエトキシ) — 6-キノリンカルボキサミド (991mg, 2.67mmol) から表記化合物 (1.074g, 2.19mmol, 81.9%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.48 (3H, s), 3.90 (2H, m), 4.46 (2H, m), 5.88 (1H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.02 -7.06 (2H, m), 7.21 -7.30 (4H, m), 7.43 (2H, m), 7.71 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, br), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 9.29 (1H, s).

#### 実施例 3 6 4

4- (4- (3-フルオロ- (2-フルオロエチルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) — 7- (2-メトキシエトキシ) — 6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-カルバモイル- 7- (2-メトキシエトキシ) — 4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) カルバメート (49.1mg, 0.10mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (35.4mg, 0.077mmol, 76.9%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.36 (3H, s), 3.45 (2H, m), 3.79 (2H, m), 4.38-4.41 (3H, m), 4.52 (1H, t, J=4.8Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.87 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=6.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

#### 実施例 3 6 5

4- (4- (3-フルオロ- (2-フルオロプロピルアミノ) カルボニル) アミノフェノキシ) — 7- (2-メトキシエトキシ) — 6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-カルバモイル- 7- (2-メトキシエトキシ) — 4-キノリル) オキシ-2-フルオロフェニル) カルバメート (49.1mg, 0.10mmol) と 3-フルオロプロピルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (6.8mg, 0.014mmol, 14.3%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.76-1.87 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.38 -4.45 (3H, m), 4.55 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.69 (1H, m), 7.07 (1H, d, J=8.8Hz), 7.32 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 7.55 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.21 (1H, m), 8.39 (1H, s), 8.65 (1H, d,

J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

### 実施例 3 6 6

4-(3-クロロ-4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 10 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(50mg, 0.145mmol) と 4-フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物(53.6mg, 0.111mmol, 76.9%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.01 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 7.14 (2H, m), 7.28 (1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.47 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.55 (1H, d, J=2.4Hz), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.38 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 9.43 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

### 製造例 3 6 6-1

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-アミノ-3-クロロフェノール(1.213g, 8.45mmol) をジメチルスルホキシド(10ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(290mg, 8.45mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。製造例 1 5 2-3 で得られた 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキサミド(1.00g, 4.23mmol) を加え、100℃にて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル/メタノール 9:1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、テトラヒドロフランに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(1.216g, 3.54mmol, 83.7%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.10 (2H, s), 4.13 (3H, s), 5.90 (1H, br), 6.46 (1H, d, J=5.6Hz), 6.86 (1H, m), 6.93 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4Hz), 7.53 (1H, s), 7.80 (1H, br), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz), 9.27 (1H,



s).

### 実施例 3 6 7

4-(3-クロロ-4-((2-チアゾリルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 3 1 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド(50mg, 0.145mmol) とフェニル N-(1, 3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物(38.3mg, 0.082mmol, 56.2%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.02 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.15 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=8.0Hz), 7.40 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.0Hz), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 11.19 (1H, s).

### 実施例 3 6 8

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート(70mg, 0.15mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (22.4mg, 0.052mmol, 34.8%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.64 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

### 製造例 3 6 8-1

フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-

メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (600mg, 1.745mmol) から表記化合物 (708mg, 1.526mmol, 87.4%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.14 (3H, s), 5.89 (1H, br), 6.50 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.16 (2H, dd,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.22-7.30 (4H, m), 7.44 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.31 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.68 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.27 (1H, s).

### 実施例 3 6 9

#### 4-(3-クロロ-4-(2-フルオロエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート (200mg, 0.431mmol) と 2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリド から表記化合物 (95.8mg, 0.221mmol, 51.3%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (1H, m), 3.46 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.42 (1H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.53 (1H, dd,  $J=4.8, 5.6\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J=2.4, 8.8\text{Hz}$ ), 7.29 (1H, m), 7.48 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.22-8.25 (2H, m), 8.64-8.66 (2H, m).

### 実施例 3 7 0

#### 7-ベンジルオキシ-4-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート (760mg, 1.452mmol) とシクロプロピルアミン から表記化合物 (663mg, 1.363mmol, 93.9%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.44 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.82 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=2.8, 12.0\text{Hz}$ ), 7.38 (1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.44 (2H, m), 7.58 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.20-8.24 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ).

出発物質は以下の方法で合成した。

### 製造例 370-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキサミド

製造例 8 に記載された 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン(2.27g, 5.89mmol) から実施例 112 と同様の手法により表記化合物(752mg, 1.86mmol, 31.6%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.77 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.78 (1H, br), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.79 -6.91 (3H, m), 7.41 -7.54 (5H, m), 7.62 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 9.31 (1H, s).

### 製造例 370-2

フェニル N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)カルバメート

製造例 17 と同様の方法で 4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキサミド(752mg, 1.864mmol) から表記化合物(760mg, 1.452mmol, 77.9%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.35 (2H, s), 5.80 (1H, br), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03 (2H, m), 7.22 -7.30 (4H, m), 7.41 -7.49 (5H, m), 7.53 (2H, d, J=6.8Hz), 7.64 (1H, s), 7.82 (1H, br), 8.24 (1H, br), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 9.30 (1H, s).

### 実施例 371

4-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 83 と同様の手法により、7-ベンジルオキシ-4-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (640mg, 1.316mmol) から表記化合物 (498mg, 1.256mmol, 95.5%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 2.57 (1H, m), 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 6.83 (1H, s), 7.31 (1H, d, J=9.2Hz), 7.30 (1H,

s), 7.34 (1H, dd, J=2.8, 11.6Hz), 8.08 (1H, s), 8.21 -8.26 (2H, m), 8.61 (1H, d, J=5.2Hz), 8.91 (1H, br), 8.96 (1H, s).

### 実施例 3 7 2

4 - ( 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 - ( 3 - (N, N-ジエチルアミノ) プロポキシ) - 6 -キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - ( 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 -ヒドロキシ - 6 -キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - ( 3 -クロロプロピル) - N, N-ジエチルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (34.2mg, 0.067mmol, 53.2%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.96 (2H, m), 2.44 -2.49 (4H, m), 2.57 -2.59 (3H, m), 4.30 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.70 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=10.8Hz), 7.32 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.19 -8.22 (2H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

### 実施例 3 7 3

4 - ( 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 - ( 2 - (N, N-ジエチルアミノ) エトキシ) - 6 -キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - ( 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 -フルオロフェノキシ) - 7 -ヒドロキシ - 6 -キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - ( 2 -ブromoエチル) - N, N-ジエチルアミン ヒドロブロミドから表記化合物 (20.6mg, 0.042mmol, 33.0%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.97 (6H, t, J=7.2Hz), 2.50 -2.58 (5H, m), 2.85 (2H, m), 4.36 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=6.8Hz), 7.34 (1H, d, J=11.6Hz), 7.57 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.19 -8.22 (2H, m), 8.31 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz),

8.80 (1H, s).

#### 実施例 3 7 4

4 - ( 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ( 3 - ( 4 - モルフォリノ) プロポキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - ( 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - ( 3 - クロロプロピル) モルフォリンから表記化合物 (35.0mg, 0.067mmol, 53.0%) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.01 (2H, m), 2.39 (4H, br), 2.46 - 2.50 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.59 (4H, m), 4.31 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.82 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=8.4Hz), 7.31 (1H, m), 7.52 (1H, s), 7.78 (2H, s), 8.19 - 8.24 (2H, m), 8.65 - 8.67 (2H, m).

#### 実施例 3 7 5

4 - ( 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ( 2 - ( 4 - モルフォリノ) エトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4 - ( 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と N - ( 2 - クロロエチル) モルフォリン ヒドロクロリドから表記化合物 (35.1mg, 0.069mmol, 54.6%) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.50 - 2.56 (5H, m), 2.79 (2H, m), 3.60 (4H, br), 4.41 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=9.6Hz), 7.33 (1H, d, J=12.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.87 (1H, s), 8.19 - 8.23 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s).

#### 実施例 3 7 6

4 - ( 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - (( 2 - ピリジル) メトキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と 2-クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (20.2mg, 0.041mmol, 32.8%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.53 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.80 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=10.4Hz), 7.30-7.40 (2H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, dd, J=2.0, 7.6Hz), 8.19 -8.23 (3H, m), 8.61 -8.68 (3H, m).

### 実施例 3 7 7

4-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-((3-ピリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と 3-クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (20.2mg, 0.041mmol, 32.8%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.47 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.81 (1H, s), 7.08 (1H, d, J=10.0Hz), 7.32 (1H, d, J=12.4Hz), 7.45 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.98 (1H, m), 8.23 (2H, br), 8.57 (2H, br), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

### 実施例 3 7 8

4-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-((4-ピリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.126mmol) と 4-クロロメチルピリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (29.8mg, 0.061mmol, 48.5%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.50 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.80 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=8.0Hz),

7.32 (1H, d, J=11.6Hz), 7.53 -7.55 (3H, m), 7.76 (1H, s), 7.92 (1H, s), 8.19-8.22 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.60 -8.66 (3H, m).

### 実施例 3 7 9

#### 7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-カルバモイル-4-キノリル)オキシ-2-クロロフェニル)カルバメート(2.97g, 5.50mmol)とシクロプロピルアミンから表記化合物(2.433g, 4.84mmol, 87.9%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.41 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, m), 7.35 (1H, d, J=7.2Hz), 7.42 (2H, m), 7.48 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=7.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.60 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.6Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

### 製造例 3 7 9 - 1

#### 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン

4-アミノ-3-クロロフェノール(10.77g, 75.0mmol)をジメチルスルホキシド(150ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(3.00g, 75.0mmol)を徐々に加えて 30 分間攪拌した。公知の方法で合成された 7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン(14.737g, 50.0mmol)を加え、100℃にて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(11.777g, 29.3mmol, 58.6%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.13 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.47 (1H, d,

J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 6.92 (1 H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4Hz), 7.36 (1H, d, J=7.6Hz), 7.42 (2H, m), 7.51 -7.55 (3H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

### 製造例 3 7 9 - 2

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - シアノキノリン(14.55g, 36.2mmol) から実施例 1 1 2 と同様の手法により、表記化合物(5.74g, 13.7mmol, 37.8%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 4.10 (2H, s), 5.34 (2H, s), 5.78 (1H, br), 6.47 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.4Hz), 6.92 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 7.13 (1H, d, J=2.4Hz), 7.38 -7.53 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.82 (1H, br), 8.62 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 9.30 (1H, s).

### 製造例 3 7 9 - 3

フェニル N - (4 - (7 - ベンジルオキシ - 6 - カルバモイル - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート

製造例 1 7 と同様の方法で 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド(4.20g, 10.0mmol) から表記化合物(2.97g, 5.50mmol, 55.0%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.35 (2H, s), 5.81 (1H, br), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.16 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.22 -7.30 (4H, m), 7.41 -7.54 (8H, m), 7.64 (1H, s), 7.81 (1H, br), 8.32 (1H, d, J=9.2Hz), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 9.30 (1H, s).

### 実施例 3 8 0

4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 8 3 と同様の手法により、7 - ベンジルオキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド (1.016g, 2.02mmol) から表記化合物 (697mg, 1.69mmol, 83.6%) を



黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.43 (2H, m), 0.68 (2H, m), 2.58 (1H, m), 6.56 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, s), 7.30 (1H, m), 7.36 (1H, s), 7.55 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.33 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.82 (1H, s), 9.01 (1H, s).

### 実施例 3 8 1

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と 2-メトキシエチルブロミドから表記化合物 (29.9mg, 0.063mmol, 52.4%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.57 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.81 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.53 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.68 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, s).

### 実施例 3 8 2

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(3-(4-モルフォリノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と N-(3-クロロプロピル)モルフォリンから表記化合物 (30.5mg, 0.056mmol, 46.6%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.39 (4H, br), 2.46-2.59 (3H, m), 3.59 (4H, m), 4.31 (2H, m), 6.53 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, s), 7.78 (2H, s), 7.98 (1H, s), 8.28 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.65 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

実施例 3 8 3

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-(4-モルフォリノ)エトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と N-(2-クロロエチル)モルフォリン ヒドロクロリド から表記化合物 (29.8mg, 0.057mmol, 46.8%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.50 -2.56 (5H, m), 2.80 (2H, m), 3.60 (4H, br), 4.41 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.38 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.82 (1H, s).

実施例 3 8 4

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(3-(1-ピペリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (50mg, 0.121mmol) と 1-(クロロプロピル)ピペリジン ヒドロクロリド から表記化合物 (27.3mg, 0.051mmol, 41.9%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.36 (2H, m), 1.47 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.33 (4H, br), 2.42 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.27 (2H, m), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.76 (2H, br), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.65 (1H, s).

実施例 3 8 5

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

ミド (50mg, 0.121mmol) と 1-(クロロエチル)ピロリジン ヒドロクロリドから表記化合物 (24.6mg, 0.048mmol, 39.8%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (4H, br), 2.49-2.58 (5H, m), 2.89 (2H, m), 4.38 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.33 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s).

### 実施例 3 8 6

#### 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (206mg, 0.499mmol) と 2-ブロモエタノールから表記化合物 (63.7mg, 0.139mmol, 27.9%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.84 (2H, m), 4.30 (2H, m), 5.12 (1H, t, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

### 実施例 3 8 7

#### 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (206mg, 0.499mmol) と 3-ブロモプロパノールから表記化合物 (67.0mg, 0.142mmol, 28.5%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.62 (2H, m), 4.32 (2H, m), 4.69 (1H, m), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18-7.24 (2H, m), 7.48-7.50 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.86 (1H, s),

7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.4Hz), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s).

### 実施例 3 8 8

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (413mg, 1.00mmol) と ((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル 4-トルエンスルフォネートから表記化合物 (234.4mg, 0.445mmol, 44.5%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.33 (3H, s), 1.40 (3H, s), 2.56 (1H, m), 3.99 (1H, m), 4.14 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.41 (1H, m), 4.58 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.57 (1H, s), 7.84 (2H, br), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

### 実施例 3 8 9

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (413mg, 1.00mmol) と ((4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル 4-トルエンスルフォネートから表記化合物 (253mg, 0.480mmol, 48.0%) を淡黄色結晶として得た。

### 実施例 3 9 0

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド(219mg, 0.416mmol)をトリフルオロ酢酸(2ml)-テトラヒドロフラン(2ml)-水(1ml)に室温にて溶解させた後、1時間撹拌した。反応液を水(30ml)で希釈し、これに炭酸水素ナトリウム(3g)を徐々に加えて中和した後、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、テトラヒドロフランに懸濁させ、析出した結晶をろ取し、少量の酢酸エチルで洗浄、通風乾燥して表記化合物(121.4mg, 0.249mmol, 60.0%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.53 (2H, m), 3.94 (1H, m), 4.24 (1H, m), 4.33 (1H, m), 4.83 (1H, t, J=5.6Hz), 5.26 (1H, d, J=5.6Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.99 (2H, br), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.81 (1H, s).

#### 実施例 391-1

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((2S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)オキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-((4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド(236mg, 0.448mmol)をトリフルオロ酢酸(2ml)-テトラヒドロフラン(2ml)-水(1ml)に室温にて溶解させた後、1時間撹拌した。反応液を水(30ml)で希釈し、これに炭酸水素ナトリウム(3g)を徐々に加えて中和した後、酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、テトラヒドロフランに懸濁させ、析出した結晶をろ取し、少量の酢酸エチルで洗浄、通風乾燥して表記化合物(115.6mg, 0.237mmol, 53.0%)を白色結晶として得た。

#### 実施例 391-2

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(1,3-ジオキソラン-2-イル)メトキシ)-6-キノリンカルボキسامイド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキسامイド (310mg, 0.75mmol) と 2-(ブロモメチル)-1,3-ジオキソラン から表記化合物 (71.2mg, 0.143mmol, 19.0%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.92-4.02 (4H, m), 4.36 (2H, m), 5.36 (1H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

実施例 3 9 2

4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)オキシ)-6-キノリンカルボキسامイド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキسامイド (250mg, 0.606mmol) と N-(3-クロロプロピル)-N,N-ジエチルアミン ヒドロクロリド から表記化合物 (119.6mg, 0.227mmol, 37.5%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.96 (2H, m), 2.45-2.59 (7H, m), 4.30 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.86 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

実施例 3 9 3

tert-ブチル 4-(((6-(アミノカルボニル)-4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-キノリル)

オキシ) メチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、4 — (3 — クロロ — 4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 — ヒドロキシ — 6 — キノリンカルボキサミド (700mg, 1.696mmol) と *tert* — ブチル 4 — (ブロモメチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレートから表記化合物 (460mg, 0.754mmol, 44.5%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.17 -1.25 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.79 (2H, m), 2.10 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.74 (1H, m), 4.01 (2H, m), 4.12 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.70 (1H, br), 7.71 (1H, br), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.55 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 394

4 — (3 — クロロ — 4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 — ((1 — メチル — 4 — ピペリジル) メトキシ) — 6 — キノリンカルボキサミド

*tert* — ブチル 4 — (((6 — (アミノカルボニル) — 4 — (3 — クロロ — 4 — ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 7 — キノリル) オキシ) メチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレート (460mg, 0.754mmol) をトリフルオロ酢酸 (2.3ml) に室温にて溶解させた後、2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、4 — (3 — クロロ — 4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 — ((4 — ピペリジル) メトキシ) — 6 — キノリンカルボキサミドを粗生成物として得た。これをテトラヒドロフラン (10ml) - 水 (10ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (1ml)、酢酸 (0.086ml, 1.51mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (95mg, 1.51mmol) を室温にて加え、20 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを

濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (226.1mg, 0.431mmol, 2工程 57.2%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.37 (2H, m), 1.74-1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.79 (2H, m), 4.11 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.59 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

### 実施例 3 9 5

メチル 4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N- (2-クロロ-4- (7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル) オキシフェニル) カルバメート (3.184g, 6.65mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (2.894g, 6.55mmol, 98.5%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.56 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

### 製造例 3 9 5 - 1

メチル 4- (4-アミノ-3-クロロフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4-アミノ-3-クロロフェノール (3.17g, 22.05mmol) をジメチルスルホキシド (50ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (882mg, 22.05mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。WO 0 0 5 0 4 0 5 に記載の 4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン (3.70g, 14.7mmol) を加え、100℃にて 3 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲル



カラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（3.092g, 8.62mmol, 57.4%）を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.12 (2H, s), 6.44 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.86 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.80 (1H, s).

### 製造例 3 9 5 - 2

フェニル N-（2-クロロ-4-（7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル）オキシフェニル）カルバメート

製造例 1 7 と同様にしてメチル 4-（4-アミノ-3-クロロフェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート（3.09g, 8.61mmol）から表記化合物（3.184g, 6.65mmol, 77.2%）を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.48 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2\text{Hz}$ ), 7.21 - 7.31 (4H, m), 7.41 - 7.46 (2H, m), 7.50 (2H, br), 8.32 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.77 (1H, s).

### 実施例 3 9 6

4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート（2.87g, 6.50mmol）にメタノール（48ml）、2 規定水酸化ナトリウム水溶液（16ml）を加え、室温で 1.5 時間、60℃にて 15 分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、1 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した淡褐色結晶をろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥し、表記化合物（2.628g, 6.14mmol, 94.6%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.96 (3H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.17 - 7.26 (2H, m), 7.49 (2H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.52 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 13.08 (1H, br).

実施例 3 9 7

N 6 - シクロプロピル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カ  
ルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に溶解後、氷冷撹拌下 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド ヒドロクロリド (77mg, 0.40mmol)、1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール 1 水和物 (61mg, 0.40mmol)、トリエチルアミン (0.112ml, 0.80mmol)、シクロプロピルアミン (0.055ml) を加えて室温で一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (40.0mg, 0.086mmol, 42.6%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.57 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.69 (2H, m), 2.57 (1H, m), 2.86 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.47 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.33 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 3 9 8

N 6 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルア  
ミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボ  
キサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2 - メトキシエチルアミンから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (17.8mg, 0.037mmol, 18.3%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.57 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.47 (4H, s), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H,

s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.43 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

### 実施例 3 9 9

N 6 - ( 2 - ( 4 - モルフォリノ ) エチル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と N - ( 2 - アミノエチル ) モルフォリンから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (62.9mg, 0.116mmol, 57.9% ) を淡褐色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.43 (4H, br), 2.47-2.51 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.43 (2H, m), 3.60 (4H, m), 4.04 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s).

### 実施例 4 0 0

N 6 - ( 3 - ( 4 - モルフォリノ ) プロピル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と N - ( 3 - アミノプロピル ) モルフォリンから、実施例 3 9 7 と同様な手法により表記化合物 (84.7mg, 0.153mmol, 76.1% ) を淡褐色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.69 (2H, m), 2.33-2.37 (6H, m), 2.56 (1H, m), 3.30 -3.37 (2H, m), 3.56 (4H, m), 4.02 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.6Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.98 (1H, s ), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.40 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.6Hz).

### 実施例 4 0 1

N 6 - ( 2 - ( ジエチルアミノ ) エチル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロ  
プロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノ  
リンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェ  
ノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg,  
0.20mmol) と N - ( 2 - アミノエチル ) - N , N - ジエチルアミンから、実施例 3  
9 7 と同様な手法により表記化合物 (67.7mg, 0.129mmol, 64.0% ) を淡褐色結晶  
として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.98 (6H, t,  
J=7.2Hz), 2.47-2.59 (7H, m), 3.37 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz),  
7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz),  
7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.48 (1H, m), 8.65 (1H,  
d, J=5.2Hz), 8.69 (1H, s).

#### 実施例 4 0 2

N 6 - ( 3 - ( 1 - ピロリジノ ) プロピル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シク  
ロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キ  
ノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェ  
ノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (86mg,  
0.20mmol) と 1 - ( 3 - アミノプロピル ) ピロリジンから、実施例 3 9 7 と同様な  
手法により表記化合物 (87.0mg, 0.162mmol, 80.4% ) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.65 -1.72 (6H,  
m), 2.41-2.49 (6H, m), 2.56 (1H, m), 3.28-3.36 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51  
(1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50  
(1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J=1.2, 9.2Hz), 8.41 (1H, m), 8.51 (1H,  
s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 0 3

N 6 - ( 2 - ( 2 - ピリジル ) エチル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプ  
ロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリ

ンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2- (2-アミノエチル) ピリジンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (78.4mg, 0.147mmol, 73.7%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.02 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.97 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 -7.24 (2H, m), 7.32 (1H, d, J=7.6Hz), 7.47 -7.49 (2H, m), 7.72 (1H, m), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.53 -8.59 (3H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 404

N 6- (2- (メチルスルフォニル) エチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2- (メチルスルフォニル) エチルアミンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (58.8mg, 0.110mmol, 55.2%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.41 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 8.75 (1H, m).

実施例 405

N 6- (1H-2-イミダゾリル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg,

0.20mmol)と2-アミノイミダゾールから、実施例397と同様な手法により表記化合物(27.0mg, 0.055mmol, 27.3%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.03 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.72 (1H, m), 6.85 (1H, m), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.55 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.52 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 11.21 (1H, br), 11.80 (1H, m).

#### 実施例406

N6-(1,3-チアゾール-2-イル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリックアシド(86mg, 0.20mmol)と2-アミノチアゾールから、実施例397と同様な手法により表記化合物(83.7mg, 0.164mmol, 81.7%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.03 (3H, s), 6.56 (1H, dd, J=1.6, 5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.47-7.57 (3H, m), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=1.6, 8.8Hz), 8.53 (1H, s), 8.69 (1H, dd, J=1.6, 5.2Hz), 12.28 (1H, s).

#### 実施例407

N6-(2-ピリジル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリックアシド(43mg, 0.10mmol)と2-アミノピリジンから、実施例397と同様な手法により表記化合物(17.0mg, 0.034mmol, 33.6%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.09 (3H, s), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 7.15-7.26 (3H, m), 7.50 (1H, s), 7.59

(1H, s), 7.86 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.26 (2H, d, J=9.2Hz), 8.36 (1H, m), 8.68-8.70 (2H, m), 10.70 (1H, s).

#### 実施例 408

N 6 - ( 3 - ピリジル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ )  
カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミ  
ド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 3 - アミノピリジンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (46.4mg, 0.092mmol, 92.1% ) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.09 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.23 -7.41 (3H, m), 7.46 (1H, s), 7.57 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.18 -8.31 (3H, m), 8.48 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s), 10.58 (1H, s).

#### 実施例 409

N 6 - ( 4 - ピリジル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ )  
カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミ  
ド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 4 - アミノピリジンから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (31.1mg, 0.062mmol, 61.7% ) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.21 -7.24 (2H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.57 (1H, s), 7.71 (2H, d, J=5.6Hz), 7.99 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.44-8.48 (3H, m), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 10.73 (1H, s).

#### 実施例 410

N 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピル  
アミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカル

ボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 2-アミノエタノールから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (34.4mg, 0.073mmol, 36.3%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.80 (1H, t, J= 5.6Hz), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.42 (1H, m), 8.65 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 1

N 6- (3-ヒドロキシプロピル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg, 0.20mmol) と 3-アミノプロパノールから、実施例 397 と同様な手法により表記化合物 (51.2mg, 0.106mmol, 52.5%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.36 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.02 (3H, s), 4.56 (1H, t, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 1 2

N 6- ((2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) エチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (86mg,



0.20mmol) をジメチルホルムアミド(4ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、セリノール(37mg, 0.40mmol), トリエチルアミン(0.2ml), (1H—1, 2, 3—ベンゾトリアゾール—1—イルオキシ)(トリ(ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート(177mg, 0.40mmol) を順次室温にて加えた後、8時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル/メタノール 9/1)により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(75.8mg, 0.151mmol, 75.3%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.50 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.96 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.80 (2H, t, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.23 (1H, dd, J= 2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.29 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, s).

#### 実施例 4 1 3

N 6—(1, 3—ジオキソラン—2—イルメチル)—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキシリック アシド(200mg, 0.467mmol)と2—アミノメチル—1, 3—ジオキソランから、実施例 4 1 2 と同様な手法により表記化合物(190.3mg, 0.371mmol, 79.4%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.51 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.96 (2H, m), 4.04 (3H, s), 5.04 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.48 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 1 4

N 6 - (tert-ブトキシ) - 4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(428mg, 1.00mmol)とtert-ブトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例412と同様な手法により表記化合物(360mg, 0.722mmol, 72.2%)を白色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.25 (9H, s), 2.56 (1H, m), 3.97 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 10.75 (1H, s).

#### 実施例 4 1 5

N 6 - (2-フルオロエチル) - 4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(171mg, 0.40mmol)と2-フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから、実施例412と同様な手法により表記化合物(130.7mg, 0.276mmol, 69.1%)を白色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.59 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.50 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.58 -8.62 (2H, m), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 1 6

N 6 - (2-(メチルチオ)エチル) - 4 - (3-クロロ-4 - (((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(171mg, 0.40mmol)と2-(メチルチオ)エチルアミンから、実施例412と同様な手法により表記化合物(146.2mg, 0.292mmol, 73.0%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.67 (2H, m), 3.50 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.56 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 1 7

N 6-メトキシ-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(171mg, 0.40mmol)とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例412と同様な手法により表記化合物(109.3mg, 0.239mmol, 59.9%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 11.46 (1H, s).

#### 実施例 4 1 8

N-(4-((7-(ベンジルオキシ)-6-シアノ-4-キノリル))オキシ-2-クロロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン(8.037g, 20.0mmol)をジメチルホルムアミド(40ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(1.94ml, 24.0mmol)、フェニル クロロフォルメート(3.01ml, 24.0mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(3.46ml, 50mmol)を滴下し、さらに3時間攪拌した。反応液に水(400ml)、ジエチルエーテ

ル(400ml)を加えて一晩攪拌し、析出した結晶をろ取し、水、ジエチルエーテルで洗浄し、70℃にて乾燥することにより表記化合物(8.570g, 17.7mmol, 88.4%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 5.45 (2H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.36 (1H, m), 7.44 (2H, t, J= 7.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (2H, d, J=7.2Hz), 7.71 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s).

#### 実施例 4 1 9

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'-シクロプロピルウレア

N—(4-((7-(ベンジルオキシ)—6-シアノ-4-キノリル))オキシ—2-クロロフェニル)—N'-シクロプロピルウレア(8.53g, 17.6mmol)から実施例 8 3 と同様な手法により、N—(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ—2-クロロフェニル)—N'-シクロプロピルウレア粗生成物(5.67g)を淡褐色結晶として得た。この粗生成物(500mg, 1.60mmol)とN—(3-クロロプロピル)—N, N-ジエチルアミン塩酸塩から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物(200mg, 0.394mmol, 24.6%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.79 (2H, m), 0.96 (2H, m), 1.05 (6H, t, J=7.2Hz), 2.06 (2H, m), 2.52 -2.60 (5H, m), 2.67 -2.73 (3H, m), 4.29 (2H, t, J=6.0Hz), 5.00 (1H, s), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 2 0

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)—6-シアノ-7-キノリル)オキシ)メチル)—1-ピペリジんカルボキシレート

N—(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシ-4-キノリル)オキシ—2-クロロフェニル)—N'-シクロプロピルウレア粗生成物(1.00g, 3.20mmol)とtert

tert-ブチル 4-(ブロモメチル)-1-ピペリジンカルボキシレートから、実施例7と同様の手法により表記化合物(275.8mg, 0.466mmol, 14.6%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.79 (2H, m), 0.96 (2H, m), 1.33 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.93 (2H, m), 2.16 (1H, m), 2.68 (1H, m), 2.79 (2H, m), 4.06 (2H, d, J=6.8Hz), 4.20 (2H, m), 4.99 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.43 (1H, d, J=2.8Hz), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=9.2Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 2 1

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート(501mg, 0.846mmol)にトリフルオロ酢酸(2.5ml)を室温にて加えて1時間攪拌した。反応液を氷水浴冷却下、水(35ml)で希釈し、炭酸水素ナトリウム(3.5g)を徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、ヘキサンで希釈することにより析出した結晶をろ取、通風乾燥して表記化合物(414.4mg, 0.842mmol, 99.6%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.49 (2H, m), 1.92-1.97 (3H, m), 2.48 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.86-2.93 (3H, m), 4.19 (2H, d, J=6.0Hz), 6.58 (1H, dd, J=1.2, 5.2Hz), 7.20 (1H, s), 7.24 (1H, d, J=9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=1.2Hz), 7.63 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72-8.75 (2H, m).

#### 実施例 4 2 2

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア(540mg, 0.846mmol)

をテトラヒドロフラン(20ml)-メタノール(20ml)に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液(1ml)、酢酸(0.10ml, 1.69mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(106mg, 1.69mmol)を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(282mg, 0.557mmol, 65.9%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.66 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.75-1.90 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.79 (2H, d, J=7.2Hz), 4.14 (2H, d, J=5.6Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.58 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.71 -8.75 (2H, m).

#### 実施例 4 2 3

N—(4—((7—(3—ブロモプロポキシ)—6—シアノ—4—キノリル)オキシ)—2—クロロフェニル)—N′—シクロプロピルウレア

N—(4—(6—シアノ—7—ヒドロキシ—4—キノリル)オキシ—2—クロロフェニル)—N′—シクロプロピルウレア粗生成物(500mg, 1.60mmol)と1, 3—ジブロモプロパンから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物(129mg, 0.250mmol, 15.6%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.43 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.65 (2H, m), 4.41 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.65 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.73 -8.78 (2H, m).

#### 実施例 4 2 4

N—(2—クロロ—4—(6—シアノ—7—(3—(1—ピロリジノ)プロポキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N′—シクロプロピルウレア

N—(4—((7—(3—ブロモプロポキシ)—6—シアノ—4—キノリル)オキシ)—2—クロロフェニル)—N′—シクロプロピルウレア(116mg, 0.225mmol)をジメチルホルムアミド(1.2ml)に溶解させ、ピロリジン(0.20ml)を加えて室温に

て4時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(57.3mg, 0.113mmol, 50.3%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.68 (4H, br), 1.99 (2H, m), 2.45 -2.61 (7H, m), 4.33 (2H, m), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.59 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

#### 実施例 4 2 5

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'—シクロプロピルウレア  
4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)—6-シアノ-7-((1-メチル-3-ピペリジル)メトキシ)キノリン(246mg, 0.582mmol)をジメチルホルムアミド(6ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.19ml, 2.33mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.15ml, 1.16mmol)を室温にて滴下し、1時間撹拌した。シクロプロピルアミン(0.20ml, 2.91mmol)を滴下し、さらに3時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、メタノールに懸濁させ、これを水で希釈し結晶をろ取、70℃にて乾燥することにより、表記化合物(198.7mg, 0.393mmol, 67.5%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.18 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.79 (1H, m), 1.90 (2H, m), 2.11 (1H, m), 2.17 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.65 (1H, m), 2.85 (1H, m), 4.18 (2H, d, J=6.4Hz), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=9.2Hz), 8.74 -8.76 (2H, m).

出発物質は以下のようにして合成した。

製造例 4 2 5—1

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((1—メチル—3—ピペリジル)メトキシ)キノリン

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—7—ベンジルオキシ—6—シアノキノリン(3.728g, 9.28mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン粗生成物(3.306g)を淡褐色結晶として得た。この粗生成物(500mg, 1.60mmol)と3—クロロメチル—1—メチルピペリジン ヒドロクロリドから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物(246mg, 0.581mmol, 36.4%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.25 (1H, m), 1.62 -2.01 (5H, m), 2.27 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.33 (1H, m), 2.76 (1H, m), 4.05 -4.15 (4H, m), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.43 (1H, s), 8.65 -8.67 (2H, m).

実施例 4 2 6

t e r t—ブチル 4—(2—((4—(3—クロロ—4—((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)—6—シアノ—7—キノリル)オキシ)エチル)—1—ピペリジンカルボキシレート

t e r t—ブチル 4—(((4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—キノリル)オキシ)エチル)—1—ピペリジンカルボキシレート(486.5mg, 0.930mmol)をジメチルホルムアミド(5ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.170ml, 2.09mmol)、フェニル クロロフォルメート(0.175ml, 1.34mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.322ml, 4.65mmol)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(343mg, 0.566mmol, 60.8%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 0.80 (2H, m), 0.95 (2H, m), 1.21 -1.28 (3H,



m), 1.47 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.67 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.12 (2H, m), 4.28 (2H, m), 4.97 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.25 (1H, d, J=2.8Hz), 7.45 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下のようにして合成した。

#### 製造例 4 2 6—1

t e r t—ブチル 4—(2—(((4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—キノリル) オキシ) エチル)—1—ピペリジンカルボキシレート

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン粗生成物(742mg, 2.38mmol) と t e r t—ブチル 4—(ブromoエチル)—1—ピペリジンカルボキシレートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物(492.6mg, 0.942mmol, 39.6%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 1.11-1.31 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.77 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.52-2.56 (3H, m), 4.11 (2H, m), 4.27 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, d, J=9.2Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.44 (1H, s), 8.66-8.68 (2H, m).

#### 実施例 4 2 7

N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—(2—(4—ピペリジル) エトキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—シクロプロピルウレア

t e r t—ブチル 4—(((4—(3—クロロ—4—((シクロプロピルアミノ)カルボニル) アミノフェノキシ)—6—シアノ—7—キノリル) オキシ) エチル)—1—ピペリジンカルボキシレート(343mg, 0.566mmol) にトリフルオロ酢酸(3.0ml) を室温にて加えて 1 時間攪拌した。反応液を氷水浴冷却下、水(40ml) で希釈し、炭酸水素ナトリウム(4.0g) を徐々に加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、ヘキサンで希釈することにより析出した結晶をろ取、通風乾燥して表記化合物(286mg, 0.566mmol, 定量的)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) : 0.78 (2H, m), 0.95 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.96-2.05 (5H, m), 2.66 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.41 (2H, m), 4.27-4.30 (3H,

m), 5.10 (1H, s), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.27 (1H, d, J=2.8Hz), 7.46 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.44 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 2 8

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(2-(1-メチル-4-ピペリジル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'-シクロプロピルウレア

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(2-(4-ピペリジルエトキシ))—4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'-シクロプロピルウレア(286mg, 0.566mmol)をテトラヒドロフラン(5ml)-メタノール(5ml)に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.5ml)、酢酸(0.065ml, 1.13mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(71mg, 1.13mmol)を室温にて加え、1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(218.2mg, 0.420mmol, 74.1%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.23 (2H, m), 1.50 (1H, m), 1.71-1.88 (6H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.75 (2H, m), 4.33 (2H, t, J=6.4Hz), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.73-8.75 (2H, m).

#### 実施例 4 2 9

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)—2-ヒドロキシプロピル)オキシ)—4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'-シクロプロピルウレア

(4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)—6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)—2-ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン)(96.9mg, 0.22mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.027ml, 0.33mmol)、フェニルクロロホルメート(0.035ml, 0.28mmol)を室

温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（61.6mg, 0.118mmol, 53.5%）を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.96 (6H, t, J=7.2Hz), 2.42-2.67 (7H, m), 3.95 (1H, m), 4.21 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.91 (1H, m), 6.57 (1H, d, J= 5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.61 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.70 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下のようにして合成した。

#### 製造例 4 2 9—1

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシキノリン

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン粗生成物(1.00g, 3.21mmol)と(2R)—オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネートから、実施例7と同様の手法により表記化合物（198mg, 0.538mmol, 16.8%）を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.93 (1H, m), 2.98 (1H, m), 3.50 (1H, m), 4.12 (2H, m), 4.24 (1H, dd, J=5.2, 11.2Hz), 4.49 (1H, dd, J=2.8, 11.2Hz), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.66 -8.68 (2H, m).

#### 製造例 4 2 9—2

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシキノリン(96mg, 0.261mmol)を窒素雰囲気下、テト

ラヒドロフラン(2.6ml)に溶解させ、ジエチルアミン(0.5ml)を加え、50℃にて5日間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（96.9mg, 0.220mmol, 84.2%）を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.09 (6H, t, J=7.2Hz), 2.57 -2.74 (8H, m), 4.12 (2H, m), 4.25 (2H, d, J=4.8Hz), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 8.66-8.68 (2H, m).

#### 実施例 4 3 0

N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—(((2S)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N—シクロプロピルウレア

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2S)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン(78.6mg, 0.18mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.022ml, 0.27mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.028ml, 0.22mmol)を室温にて滴下し、1時間撹拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（37.8mg, 0.072mmol, 40.5%）を淡黄色結晶として得た。

出発物質は以下のようにして合成した。

#### 製造例 4 3 0—1

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((2S)—オキシラン—2—イル)メトキシキノリン

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン

ノリン粗生成物(1.00g, 3.21mmol)と(2S)-オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートから、実施例7と同様の手法により表記化合物(147mg, 0.400mmol, 12.5%)を淡褐色結晶として得た。

#### 製造例 430-2

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(((2S)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2S)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン(72mg, 0.196mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(2.0ml)に溶解させ、ジエチルアミン(0.4ml)を加え、50℃にて5日間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(78.6mg, 0.178mmol, 91.1%)を淡黄色結晶として得た。

#### 実施例 431

N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン(95.1mg, 0.217mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.026ml, 0.33mmol)、フェニルクロロホルメート(0.034ml, 0.27mmol)を室温にて滴下し、1時間撹拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(40.3mg, 0.077mmol, 35.6%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.44 (2H, m), 0.68 (2H, m), 1.69 (4H,

br), 2.50-2.75 (7H, m), 4.02 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.31 (1H, dd, J=3.6, 10.4Hz), 5.04 (1H, m), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 7.21 (1H, d, J=2.8Hz), 7.27 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.52 (1H, d, J=2.8Hz), 7.63 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 -8.74 (2H, m).

#### 製造例 4 3 1—1

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((2 R)—オキシラン—2—イル)メトキシキノリン(96mg, 0.261mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(2.0ml)に溶解させ、ピロリジン(0.2ml)を加え、室温にて5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(95.5mg, 0.218mmol, 83.4%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26 (2H, m), 1.82 (4H, br), 2.58 -2.76 (5H, m), 2.94 (1H, m), 4.11 (2H, m), 4.20 -4.45 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85 (1H, d, J=8.8Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.14 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 8.66 -8.68 (2H, m).

#### 実施例 4 3 2

N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—(((2 S)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—シクロプロピルウレア

4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン(82.0mg, 0.187mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.023ml, 0.28mmol)、フェニルクロロフォルメート(0.029ml, 0.23mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.10ml)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、

シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（25.0mg, 0.048mmol, 25.6%）を淡黄色結晶として得た。

#### 製造例 4 3 2—1

4—（4—アミノ—3—クロロフェノキシ）—6—シアノ—7—（（2 S）—2—ヒドロキシ—3—（1—ピロリジノ）プロピル）オキシ）キノリン

4—（4—アミノ—3—クロロフェノキシ）—6—シアノ—7—（（2 S）—オキシラン—2—イル）メトキシキノリン（72mg, 0.196mmol）を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン（1.5ml）に溶解させ、ピロリジン（0.15ml）を加え、室温にて5日間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物（82.0mg, 0.187mmol, 95.4%）を淡黄色結晶として得た。

#### 実施例 4 3 3

メチル 4—（4—（（4—フルオロアニリノ）カルボニル）（メチル）アミノ）フェノキシ）—7—メトキシ—6—キノリンカルボキシレート

実施例 1 0 と同様の手法により、メチル 7—メトキシ—4—（4—（メチルアミノ）フェノキシ）キノリンカルボキシレート（828mg, 2.45mmol）と 4—フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物（1.078g, 2.27mmol, 92.6%）を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.39 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.20 (1H, s), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 (2H, m), 7.24 -7.34 (4H, m), 7.46 (2H, m), 7.52 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5,2Hz), 8.78 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 4 3 3—1

メチル 7—メトキシ—4—（4—（メチルアミノ）フェノキシ）—6—キノリンカルボキシレート

4—メチルアミノフェノール（1.11g, 9.00mmol）をジメチルスルホキシド



(15ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(360mg, 9.00mmol)を徐々に加えて20分間撹拌した。公知の方法で得られる4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン(1.51g, 6.00mmol)を加え、100℃にて2時間撹拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(830mg, 2.45mmol, 40.9%)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.88 (3H, s), 3.83 (1H, br), 3.97 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.42 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.68 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.45 (1H, s), 8.60 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.84 (1H, s).

#### 実施例 4 3 4

4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート(1.042g, 2.19mmol)にメタノール(20ml)、2規定水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、室温で3時間撹拌した。反応液に2規定塩酸を加えて中和後、メタノールを減圧留去し、析出した白色結晶をろ取、70℃にて乾燥し、表記化合物(1.01g, 2.19mmol, 定量的)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.29 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.64 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.06 (2H, t,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.33 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.42 -7.50 (5H, m), 8.23 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.70 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 13.09 (1H, br).

#### 実施例 4 3 5

N 6-シクロプロピル-4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(4-(((4-フルオロアニリノ)カルボニル)(メチル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(115mg,



0.25mmol) をジメチルホルムアミド(2ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、トリエチルアミン(0.2ml), (1H—1, 2, 3—ベンゾトリアゾール—1—イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (221mg, 0.50mmol), シクロプロピルアミン(0.10ml)を順次室温にて加えた後、一晚撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) により精製した。目的物を含む画分を減圧濃縮した後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (78.7mg, 0.157mmol, 63.1%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.57 (2H, m), 0.70 (2H, m), 2.86 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, t, J=8.8Hz), 7.31 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42 -7.49 (5H, m), 8.23 (1H, s), 8.34 (1H, d, J=4.0Hz), 8.43 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 3 6

N 6—(2—メトキシエチル)—4—(4—(((4—フルオロアニリノ) カルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4—(4—(((4—フルオロアニリノ) カルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキシリック アシド(115mg, 0.25mmol) と 2—メトキシエチルアミンから表記化合物 (97.0mg, 0.187mmol, 75.1%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.48 (4H, br), 4.02 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, t, J=8.8Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.43 -7.48 (4H, m), 7.52 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.45 (1H, br), 8.62 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 3 7

N 6—メトキシ—4—(4—(((4—フルオロアニリノ) カルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4-（4-（（（4-フルオロアニリノ）カルボニル）（メチル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(115mg, 0.25mmol) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから表記化合物 (79.2mg, 0.161mmol, 64.8%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.29 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.98 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, t, J=8.8Hz), 7.32 (2H, d, J=8.8Hz), 7.42 -7.50 (5H, m), 8.23 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 11.45 (1H, s).

#### 実施例 4 3 8

N 6-（2-エトキシエチル）-4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(86mg, 0.20mmol) をジメチルホルムアミド(2ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、2-エトキシエチルアミン(0.042ml, 0.40mmol), トリエチルアミン(0.2ml), ((1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート) (133mg, 0.20mmol) を順次室温にて加えた後、一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (87.7mg, 0.176mmol, 87.9%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.64 (2H, m), 1.13 (3H, t, J=6.8Hz), 2.56 (1H, m), 3.44 -3.53 (6H, m), 4.02 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52(1H, s), 7.97 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 8.46 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 3 9

N 6-（2-（2-プロポキシ）エチル）-4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノ

リンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(86mg, 0.20mmol)と2-(2-プロポキシ)エチルアミンから、実施例438と同様な手法により表記化合物(90.0mg, 0.175mmol, 87.7%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.11 (6H, d, J=6.4Hz), 2.56 (1H, m), 3.43-3.53 (4H, m), 3.60 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例440

N6-(2-シアノエチル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(86mg, 0.20mmol)と3-アミノプロピオニトリルから、実施例438と同様な手法により表記化合物(73.8mg, 0.154mmol, 76.5%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.81 (2H, m), 3.56 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, m).

実施例441

N6-シアノメチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(86mg, 0.20mmol)と2-アミノアセトニトリル ヒドロクロリドから、実施例438と同

様な手法により表記化合物 (82.7mg, 0.178mmol, 88.8%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.35 (2H, d, J=5.6Hz), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=9.2Hz), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s), 9.05 (1H, m).

#### 実施例 4 4 2

N 6 - メチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 40% メチルアミン (メタノール溶液) から、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (31.6mg, 0.072mmol, 71.7%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.82 (3H, d, J=4.8Hz), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.34 (1H, m), 8.57 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 4 3

N 6 - エチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 2.0 M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (29.6mg, 0.065mmol, 65.1%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.13 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (1H, m), 3.25 - 3.35 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz),

7.49 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.37 (1H, m), 8.52 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 4 4

N 6 - プロピル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) とプロピルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (21.6mg, 0.046mmol, 46.1% ) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.90 (3H, t, J=7.2Hz), 1.54 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.22 - 3.28 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.35 (1H, m), 8.49 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 4 5

N 6 - プロパルギル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) とプロパルギルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (25.4mg, 0.055mmol, 54.6% ) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.13 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.10 (2H, m), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.79 (1H, m).

#### 実施例 4 4 6

N 6 - シクロプロピルメチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキ

サミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)と(アミノメチル)シクロプロパン ヒドロクロリドから、実施例 4 3 8と同様な手法により表記化合物(25.6mg, 0.053mmol, 53.2%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.26 (2H, m), 0.41 -0.47 (4H, m), 0.65 (2H, m), 1.06 (1H, m), 2.56 (1H, m), 3.22 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.45 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 7

N 6-(cis-2-フルオロシクロプロピル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol)とcis-2-フルオロシクロプロピルアミン トシレートから、実施例 4 3 8と同様な手法により表記化合物(38.4mg, 0.079mmol, 79.2%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.03 -1.17 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.91 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.79 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.51 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, m), 8.50 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 4 4 8

N 6-(3-メトキシプロピル)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 3-メトキシプロピルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (30.3mg, 0.061mmol, 60.7%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.34 -3.42 (4H, m), 4.00 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 8.41 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 4 9

N 6- (2-アミノ-2-オキシエチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) とグリシナミド ヒドロクロリドから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (37.4mg, 0.077mmol, 77.3%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.94 (2H, d, J=5.6Hz), 4.07 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.44 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.67 -8.71 (2H, m), 8.77 (1H, s).

#### 実施例 4 5 0

N 6- ((2 R) テトラヒドロ-2-フラニルメチル) -4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4- (3-クロロ-4- (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と R-テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法

により表記化合物 (31.8mg, 0.062mmol, 62.2%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.62 (1H, m), 1.78-1.93 (3H, m), 2.57 (1H, m), 3.38 (2H, m), 3.64 (1H, dd, J=3.6, 14.0Hz), 3.79 (1H, dd, J=4.0, 14.0Hz), 3.99 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.41 (1H, m), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 4 5 1

N 6 - ((2 S) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と S - テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (36.4mg, 0.071mmol, 71.2%) を白色粉末として得た。

#### 実施例 4 5 2

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - ヒドロキシ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

N - (4 - (7 - (ベンジルオキシ) - 6 - シアノ - 4 - キノリル) オキシフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (6.20g, 12.3mmol) をトリフルオロ酢酸 (60ml)、チオアニソール (3.6ml, 30.7mmol) に窒素雰囲気下に溶解させた後、60℃にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に水 (100ml) を加えた後、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、さらにジエチルエーテル (200ml) を加えて撹拌し、析出した結晶をろ取、水、ジエチルエーテルで洗浄し、70℃にて乾燥して黄色結晶として表記化合物 (4.816g, 11.6mmol, 94.8%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.42 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.22 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.46 (2H, m), 7.58 (2H, m), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz), 8.67 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.82 (1H, s).



実施例 4 5 3

N—(4—(6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノ—7—ヒドロキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア(1.24g, 3.0mmol)と(2R)—オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネートから、実施例 7と同様の手法により表記化合物(713mg, 1.52 mmol, 50.5%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.81 (1H, m), 2.92 (1H, m), 3.46 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=6.8, 11.6Hz), 4.71 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.12 (2H, m), 7.24 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.58 (2H, m), 7.63 (1H, s), 8.71-8.73 (2H, m), 8.78 (1H, s), 8.83 (1H, s).

実施例 4 5 4

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア(200mg, 0.425mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ピロリジン(0.5ml)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル-メタノール 9:1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、メタノール(5ml)を加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(157.7mg, 0.291mmol, 68.5%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.67 (4H, br), 2.47-2.52 (5H, m), 2.69 (1H, m), 4.01 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=5.6, 10.8Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.6, 10.8Hz), 5.02 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.57-7.61 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.83 (1H, s).

実施例 4 5 5

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア(200mg, 0.425mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ジエチルアミン(1.0ml)を加え、60℃にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル-メタノール 9:1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、メタノール(5ml)を加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(126.4mg, 0.233mmol, 54.7%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.96 (6H, t, J=7.2Hz), 2.42 -2.57 (5H, m), 2.64 (1H, m), 3.95 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.6, 10.4Hz), 4.91 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.56 -7.60 (3H, m), 8.70 -8.75 (3H, m), 8.82 (1H, s).

#### 実施例 4 5 6

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピペリジノ)プロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア

N—(4—(6—シアノ—7—((2R)—オキシラン—2—イル)メトキシ—4—キノリル)オキシフェニル)—N'—(4—フルオロフェニル)ウレア(200mg, 0.425mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ピペリジン(0.5ml)を加え、60℃にて一晩撹拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル-メタノール 9:1)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、メタノール(5ml)を加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(169.8mg, 0.306mmol, 71.9%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.36 (2H, m), 1.47 (4H, m), 2.34 -2.51 (6H, m), 4.02 (1H, m), 4.20 (1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.2, 10.4Hz),

4.93 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.46 (2H, m), 7.57-7.62 (3H, m), 8.70-8.75 (3H, m), 8.83 (1H, s).

#### 実施例 4 5 7

メチル 7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキシレート

メチル 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-(ベンジルオキシ)-6-キノリンカルボキシレート(3.938g, 9.06mmol)をジメチルホルムアミド(40ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(1.10ml, 13.6mmol)、フェニルクロロフォルメート(1.70ml, 13.6mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(1.88ml, 27.2mmol)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル(400ml)と水(200ml)で分配し、有機層を水で洗浄後、減圧濃縮し、酢酸エチル(40ml)を加えて析出した結晶をろ取し、通風乾燥することにより表記化合物(2.225g, 4.30mmol, 47.4%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.87 (3H, s), 5.39 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.32 (1H, m), 7.41 (2H, m), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (2H, m), 7.61 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.60 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 4 5 7-1

メチル 4-(((2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-1,3-ジオキサ-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシベンゾエート

公知化合物であるメチル 4-アミノ-2-ヒドロキシベンゾエート(7.59g, 45.4mmol)にメルドラム酸(7.2g, 50mmol)、オルトギ酸トリエチル(50ml)、2-プロパノール(50ml)を加えて 100℃にて 1時間攪拌した。室温まで放冷し、析出した結晶をろ取し、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥して表記化合物(13.98g, 43.5mmol, 95.8%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm): 1.76 (6H, s), 3.97 (3H, s), 6.75 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 6.83 (1H, d, J=2.4Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.65 (1H, m),

11.0 (1H, s), 11.20 (1H, m).

#### 製造例 4 5 7 - 2

メチル 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - (((2, 2 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イリデン) メチル) アミノ) ベンゾエート

窒素雰囲気下室温にて、メチル 4 - (((2, 2 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イリデン) メチル) アミノ) - 2 - ヒドロキシベンゾエート (13.975g, 43.5mmol) をジメチルホルムアミド (140ml) に懸濁させ、水素化ナトリウム (1.87g, 46.8mmol) を徐々に加えた。1.5 時間後、ベンジルブロミド (5.7ml, 47.9mmol) を滴下し、2 日間撹拌した。反応液を水 (700ml) で希釈し、一晚撹拌後、析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄し、70℃にて乾燥することにより表記化合物 (15.477g, 37.6mmol, 86.5%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1.76 (6H, s), 3.91 (3H, s), 5.23 (2H, s), 6.83 (1H, s), 6.88 (1H, m), 7.26 - 7.54 (5H, m), 7.95 (1H, m), 8.62 (1H, m), 11.24 (1H, m).

#### 製造例 4 5 7 - 3

メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 2 - (ベンジルオキシ) - 4 - (((2, 2 - ジメチル - 4, 6 - ジオキソ - 1, 3 - ジオキサソ - 5 - イリデン) メチル) アミノ) ベンゾエート (15.477g, 37.6mmol) に Dowtherm A (160ml) を加えて 200℃にて 1 時間撹拌した。室温まで放冷し、析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄し、通風乾燥することにより表記化合物 (7.19g, 23.2mmol, 61.8%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.81 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.97 (1H, d, J=7.6Hz), 7.09 (1H, s), 7.30 - 7.53 (5H, m), 7.84 (1H, m), 8.46 (1H, s), 11.69 (1H, m).

#### 製造例 4 5 7 - 4

メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキシレート

メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキシレート (7.19g, 23.2mmol) にチオニルクロリド (70ml) と触媒量の

ジメチルホルムアミドを加えて、攪拌下に3時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、2規定水酸化ナトリウム溶液を徐々に加えて中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、ジエチルエーテルを加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物(4.067g, 12.4mmol)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 4.00 (3H, s), 5.33 (2H, s), 7.31 -7.58 (7H, m), 8.66 (1H, s), 8.75 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

#### 製造例 4 5 7 - 5

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキシレート

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール(2.22g, 15.45mmol)をジメチルスルホキシド(40ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(618mg, 15.45mmol)を徐々に加えて30分間攪拌した。メチル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキシレート(4.05g, 12.36mmol)を加え、100℃にて2時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(3.938g, 9.06mmol, 73.3%)を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.98 (3H, s), 4.11 (2H, m), 5.34 (2H, s), 6.43 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.85 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.30 -7.57 (6H, m), 8.62 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.82 (1H, s).

#### 実施例 4 5 8

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

メチル 4 - (4 - アミノ - 3 - メチルフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キ

ノリンカルボキシレート (30 mg, 0.0736 mmol) を N, N-ジメチルホルムアミド (1.4 ml) に溶解し、トリエチルアミン (0.071 ml), ベンゾトリアゾール-1-イルトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (63 mg) を加え、これに 2-フルオロエチルアミン塩酸塩 (14 mg) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾液を減圧留去した。得られた結晶をエタノールに懸濁、これをジエチルエーテルで希釈後結晶を濾取し、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (22 mg, 0.0486 mmol, 66.03%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41-0.45(2H, m), 0.63-0.69(2H, m), 2.22(3H, s), 2.52-2.60(1H, m), 3.61(1H, q, J = 5.2 Hz), 3.67(1H, q, J = 5.2 Hz), 4.03(3H, s), 4.52(1H, t, J = 5.2 Hz), 4.64(1H, t, J = 5.2 Hz), 6.47(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.78(1H, m), 7.05(1H, dd, J = 2.8 Hz, 8.8 Hz), 7.11(1H, d, J = 2.8 Hz), 7.52(1H, s), 7.63(1H, s), 7.94(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.59-8.62(2H, m), 8.66(1H, d, J = 5.0 Hz).

出発原料は以下のように合成した。

#### 製造例 458-1

メチル 4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

WO 00 50 40 5 に記載のメチル 4-クロロ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.5 g, 5.9127 mmol), 4-アミノ-3-クレゾール (1.46 g, 11.8254 mmol) を用いて製造例 395-1 と同様の方法により、褐色結晶として標題化合物 (158 mg, 0.4669 mmol, 7.90%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.06(3H, s), 3.84(3H, s), 3.95(3H, s), 4.93(2H, s), 6.40(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.69(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.82(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.86(1H, s), 7.47(1H, s), 8.56(1H, s), 8.62(1H, d, J = 5.0 Hz).

#### 製造例 458-2

メチル 4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-3-メチル  
フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

4-(4-アミノ-3-メチルフェノキシ)-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン (158 mg, 0.4669 mmol) を用いて製造例 17 と同様の操作によりフェニルカーバメート化し、そのまま精製せず引き続き実施例 11 と同様の操作によりシクロプロピルアミンを作用させることにより、淡褐色結晶として標題化合物 (173 mg, 0.4105 mmol, 87.92%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40-0.43(2H, m), 0.61-0.66(2H, m), 2.20(3H, s), 2.52-2.57(1H, m), 3.85(3H, s), 3.96(3H, s), 6.45(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.75(1H, s), 7.04(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.10(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.51(1H, s), 7.60(1H, s), 7.92(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.57(1H, s), 8.66(1H, d, J = 5.4 Hz).

製造例 458-3

4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ-3-メチルフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

N-シクロプロピル-N'-[2-メチル-4-(6-カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシフェニル]ウレア (173 mg, 0.3972 mmol) をメタノール (3 ml) に溶解し、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加え、60°C で 45 分間加熱攪拌した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶を再びメタノールに溶解し、これに 1 N 塩酸を pH 4 になるまで加え、これに飽和食塩水を加えた。酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、得られた結晶をアセトン・ジエチルエーテルに懸濁させ、結晶を濾取、吸引乾燥することにより、褐色結晶として標題化合物 (95 mg, 0.2332 mmol, 56.80%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.66(2H, m), 2.25(3H, s), 2.57(1H, m), 3.51(1H, brs), 4.05(3H, s), 6.84(1H, d, J = 6.8 Hz), 7.12(1H, brs), 7.16(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.21(1H, brs), 7.74(1H, s), 7.92(1H, s), 8.06(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.70(1H, s), 8.95(1H, d, J = 6.8 Hz).

実施例 4 5 9

N 6 - ( 2 - メ ト キ シ エ チ ル ) - 4 - ( 4 - ( ( シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ ) カ ル ボ ニ ル ) ア ミ ノ - 3 - メ チ ル フ ェ ノ キ シ ) - 7 - メ ト キ シ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ サ ミ ド

4 - ( 4 - ( ( シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ ) カ ル ボ ニ ル ) ア ミ ノ - 3 - メ チ ル フ ェ ノ キ シ ) - 7 - メ ト キ シ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ シ リ ッ ク    ア シ ド ( 3 0 m g , 0 . 0 7 3 6 m m o l ) , 2 - メ ト キ シ エ チ ル ア ミ ン ( 0 . 0 1 2 3 m l ) を用いて実施例 4 5 8 と同様の反応を行い、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製し、得られた結晶をアセトン：ジエチルエーテル＝1：5 に懸濁、濾取、ジエチルエーテルで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物（17 mg, 0.0366 mmol, 49.73%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41-0.45(2H, m), 0.63-0.69(2H, m), 2.22(3H, s), 2.54-2.60(1H, s), 3.30(3H, s), 3.50(4H, m), 4.04(3H, s), 6.47(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.78(1H, m), 7.05(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.12(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52(1H, s), 7.63(1H, s), 7.94(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.45(1H, brs), 8.63(1H, s), 8.66(1H, d, J = 5.0 Hz).

実施例 4 6 0

N 6 - メ ト キ シ - 4 - ( 4 - ( ( シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ ) カ ル ボ ニ ル ) ア ミ ノ - 3 - メ チ ル フ ェ ノ キ シ ) - 7 - メ ト キ シ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ サ ミ ド

4 - ( 4 - ( ( シ ク ロ プ ロ ピ ル ア ミ ノ ) カ ル ボ ニ ル ) ア ミ ノ - 3 - メ チ ル フ ェ ノ キ シ ) - 7 - メ ト キ シ - 6 - キ ノ リ ン カ ル ボ キ シ リ ッ ク    ア シ ド ( 3 0 m g , 0 . 0 7 3 6 m m o l ) , メ ト キ シ ア ミ ン 塩 酸 塩 ( 0 . 0 1 2 3 m l ) を用いて実施例 4 5 8 と同様の反応を行い、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝10：1）で精製し、得られた結晶をエタノールに懸濁ヘキサンで希釈、濾取、ヘキサンで結晶を洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物（7 mg, 0.0160 mmol, 21.74%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40-0.45(2H, m), 0.63-0.68(2H, m), 2.21(3H, s), 2.51(3H, s), 2.53-2.59(1H, m), 3.94(3H, s), 6.46(1H, d, J = 5.0



Hz), 6.79(1H, s), 7.04(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.09(1H, s), 7.43(1H, s), 7.63(1H, s), 7.92(1H, d, J = 8.4 Hz), 8.04(1H, s), 8.62(1H, d, J = 5.0 Hz), 9.86(1H, s).

#### 実施例 4 6 1

N-〔4-(2-シクロプロピル-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン-4-イル)オキシフェニル〕-N'- (4-フルオロフェニル)ウレア

2-シクロプロピル-7-(4-アミノフェニルオキシ)-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン 130mg、p-フルオロフェニルイソシアネート 0.06ml、テトラヒドロフラン 5ml、ジメチルホルムアミド 0.5ml を室温下 35 分攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール＝10：1）を行った。得られた残さを酢酸エチル-メタノール-ヘキサンより固体化し目的物を灰色固体として 38mg 得た。

H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.02-1.12 (4H, m), 2.04-2.14 (1H, m), 6.34 (0.75H, d, J= 5.6Hz), 6.35 (0.25H, d, J= 5.6 Hz), 7.05 -7.18 (4H, m), 7.40-7.55 (4H, m), 7.98 (0.75H, d, J= 5.6Hz), 8.07 (0.25H, d, J= 5.6Hz) 8.69 (0.75H, s), 8.70 (0.25H, s), 8.73 (0.75H, s), 8.76 (0.25H, s).

原料は以下のようにして得た。

#### 製造例 4 6 1-1

2-シクロプロピル-7-(4-アミノフェニルオキシ)-3 H-イミダゾ〔4, 5-b〕ピリジン

4-クロロ-2-ニトロアミノピリジン 9.3g を氷冷した濃硫酸 60ml に少しずつ加えた。加え終わったらすぐに冷浴を取り除き室温で 2.5 時間攪拌した。反応溶液を氷に展開しついで濃アンモニア水を pH5 になるまで加えた。析出した固体を濾取し 60℃で風乾し黄色の固体 11.2g を得た。こうして得た固体 11.2g を p-ニトロフェノール 10.8g、ヒューニツヒ塩基 17ml、1-メチル-2-ピロリジノン 34ml の混合物に加え 120℃で 3 時間加熱攪拌した。室温にもどしついで水 50ml を加え、析出した固体を濾取した。60℃で風乾し 4.77g の固体を得た。この固体

4.77g をテトラヒドロフラン 100ml に溶かし、パラジウム炭素 (Pd-C(10%,wet)) 2.0g を加え常圧下 24 時間還元した。Pd-C を濾去したのち溶媒を減圧留去して赤褐色の油状物 5.2g を得た。この油状物 5.2g をシクロプロパンカルボキシリクアシッド 4.6g、燐酸 50ml の混合物に加え 160°C で 5 時間加熱攪拌した。反応溶液を氷に展開し 5N 水酸化ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し次いで溶媒を減圧留去した。得られた残さを NH type シリカゲル(クロロフォルム：メタノール=10：1)で精製した。溶媒を減圧留去して得られた残さを少量の酢酸エチルに溶かし放置し、析出した固体を濾取し目的物の黒紫色固体 130mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm})$ : 1.00-1.12 (4H, m), 2.05-2.14 (1H, m), 5.08 (2H, bs), 6.23 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.61 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.83 (1.5H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.90 (0.5H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.92 (0.75H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.01 (0.25H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 12.75(0.75H, s), 12.85(0.25H, s) .

#### 実施例 4 6 2

N-[4-(2-シクロブタンカルボニルアミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(2-アミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア 100mg、トリエチルアミン 0.12ml、テトラヒドロフラン 10ml を室温攪拌した溶液にシクロブタンカルボニルクロリド 70mg を加え 15 分攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (クロロフォルム：メタノール=40：1) を行った。得られた残さを酢酸エチル-メタノール-ヘキサンより固体化し目的物を白色固体として 64mg 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm})$ : 1.68-1.78 (1H, m), 1.80-1.92 (1H, m), 1.95-2.18 (4H, m), 3.24-3.34 (1H, m), 6.63 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (4H, m), 7.42-7.49 (2H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.13 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, s), 8.77 (1H, s), 10.29(1H, s) .

原料は以下のようにして得た。

製造例 4 6 2 - 12-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-クロロピリジン 15.88g、p-ニトロフェノール 34.5g キューニッヒ塩基 52ml、1-メチル-2-ピロリジノン 100ml を 160°C で 15 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残さを NH type シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）にて精製し、目的物の淡黄色固体 3.24g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 6.04 (1H, d, J= 2.4Hz), 6.12 (2H, b rs), 6.26 (1H, dd, J= 6.0Hz, J= 2.4Hz), 7.32 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.9 2 (1H, d, J= 6.0Hz), 8.31 (2H, d, J= 8.8Hz).

製造例 4 6 2 - 22-アミノ-4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン 1g を鉄粉 2.0g、塩化アンモニウム 4.0g、エタノール 30ml、ジメチルホルムアミド 30ml、水 15ml の混合物に加え、100°C で 10 分激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去し 0.53g の目的物を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) d(ppm): 5.04 (2H, bs) , 5.72 (1H, d, J= 1.6Hz), 5.81 (2H, b rs), 6.05 (1H, dd, J= 5.6Hz, J= 1.6Hz), 6.57 (2H, d, J= 8.8Hz), 6.75 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.70 (1H, d, J= 5.6Hz).

製造例 4 6 2 - 3N-[4-(2-アミノピリジン-4-イル)オキシフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

2-アミノ-4-(4-アミノフェノキシ)ピリジン 0.53g をテトラヒドロフラン 20ml、ジメチルホルムアミド 10ml の混合溶媒にとかし室温下 p-フルオロフェニルイソシアネート 0.36ml を加え 1 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製（クロロフォルム：メタノール=20：1 ついで 10：1）を行った。溶媒を減圧留去し目的物を白色粉末として 610mg 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 5.78 (1H, s), 5.87(1H, s), 5.89 (1H, s), 6.09 -6.13 (1H, m), 7.00-7.15 (4H, m), 7.42-7.52 (4H, m), 7.77 (1H, dd,  $J=6.0\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.69 (1H, s), 8.73 (1H, s).

実施例 4 6 2 と同様の操作行い、以下の検体を合成した。

#### 実施例 4 6 3

N - [ 4 - ( 2 - ブタノイルアミノピリジン - 4 - イル) オキシフェニル ] - N' - ( 4 - フルオロフェニル) ウレア

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 0.85 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.52 (2H, tq,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.30 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.06 -7.16 (4H, m), 7.42-7.50 (2H, m), 7.52 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, s), 8.77 (1H, s), 10.45(1H, s).

#### 実施例 4 6 4

N - { 4 - [ 2 - ( 4 - エトキシカルボニルブタノイル) アミノピリジン - 4 - イル ] オキシフェニル } - N' - ( 4 - フルオロフェニル) ウレア

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 1.14 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.74 (2H, tt,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.26 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.35 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.01 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.62 (1H, dd,  $J=6.0\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.05 -7.15 (4H, m), 7.41 -7.49 (2H, m), 7.51 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.14 (1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 8.70 (1H, s), 8.76 (1H, s).

#### 実施例 4 6 5

N - [ 4 - ( 2 - ニコチノイルアミノピリジン - 4 - イル) オキシフェニル ] - N' - ( 4 - フルオロフェニル) ウレア

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 6.75 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.06 -7.18 (4H, m), 7.42-7.58 (5H, m), 7.75 (1H, 2.4Hz), 8.22 (2H, m), 8.72 (2H, brs), 8.78 (1H, s), 9.06 (1H, s).

#### 実施例 4 6 6

N - { 4 - [ 2 - ( 4 - カルボキシブタノイル) アミノピリジン - 4 - イル ] オキシフェニル } - N' - ( 4 - フルオロフェニル) ウレア

N - { 4 - [ 2 - ( 4 - エトキシカルボニルブチリル) アミノピリジン - 4 -

イル} オキシフェニル} -N' - (4-フルオロフェニル) ウレア 22mg、2N 水酸化ナトリウム水溶液 1ml、メタノール 2ml、ジメチルホルムアミド 1ml を 80°C で 20 分攪拌した。室温に戻した後、5N 塩酸水 0.4ml を加え、析出した固体を濾取し目的物の白色固体 16mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.72 (2H, tt, J= 7.2Hz, J= 7.2Hz), 2.20 (2H, t, J= 7.2Hz), 2.36 (2H, t, J= 7.2Hz), 6.62 (1H, dd, J= 6.0Hz, J= 2.0Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.41-7.49 (2H, m), 7.52 (2H, d, J= 8.8Hz), 7.63 (1H, d, J= 2.0Hz), 8.14 (1H, d, J= 6.0Hz), 8.71 (1H, s), 8.76 (1H, s), 10.46(1H, s), 12.03(1H, s).

#### 実施例 4 6 7

N-(4-{2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン-4-イル}オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル) ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン 100mg、をテトラヒドロフラン 5ml にとかし室温下 p-フルオロフェニルイソシアネート 0.075ml を加え 1 時間攪拌した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン:酢酸エチル=1:1 について酢酸エチルについて酢酸エチル:メタノール=10:1) を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出した固体を濾取し、目的物を淡黄色粉末として 25mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.21 (2H, bs), 0.38 (2H, bs), 1.02 (1H, bs), 3.12 (2H, dd, J= 6.0Hz, 6.0Hz), 7.07-7.21 (5H, m), 7.37 (1H, s), 7.43-7.51 (2H, m), 7.56 (2H, d, J= 8.0Hz), 8.49 (1H, d, J= 5.2Hz), 8.74 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.83 (1H, t, J= 6.0Hz).

原料は以下のようにして得た。

#### 製造例 4 6 7-1

4-クロロ-2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン

4-クロロ-2-カルボキシピリジン 2.0g、(アミノメチル) シクロプロパン塩酸塩 1.7g、1-エチル-3-(3-ジエチルアミノプロピル) カルボジイミド

塩酸塩 (WSC) 2.9g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) 2.3g、トリエチルアミン 2.1ml、テトラヒドロフラン 30ml を室温で 2 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、ついでシリカゲルを抽出液に加え溶媒を減圧留去した。このシリカゲルをシリカゲルを詰めたドライカラムにチャージしカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1 ついで 2：1) にて精製した。目的物を黄色油状物として 1.5g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.19-0.30 (2H, m), 0.36-0.43 (2H, m), 0.99-1.09 (1H, m), 3.15 (2H, dd,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.90 (1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ).

#### 製造例 4 6 7-2

##### 2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] -4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン

4-クロロ-2-[(シクロプロピルメチル)アミノカルボニル]ピリジン 1.5g、p-ニトロフェノール 2.0g ヒューニツヒ塩基 3.1ml、1-メチル-2-ピロリジノン 6.2ml を 160°C で 3 時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、溶媒を減圧下留去した。残さを NH type シリカゲルを用いてカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=4：1 ついで 2：1) にて精製し、目的物の無色油状物 0.35g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.19-0.24 (2H, m), 0.36-0.41 (2H, m), 1.02 (1H, bs), 3.13 (2H, dd,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.34 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.44 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.33 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.61 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.90 (1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ).

#### 製造例 4 6 7-3

##### 4-(4-アミノフェノキシ) -2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] ピリジン

2-[(シクロプロピルメチル) アミノカルボニル] -4-(4-ニトロフェノキシ) ピリジン 0.35g を鉄粉 0.7g、塩化アンモニウム 1.4g、エタノール 10ml、ジメチルホルムアミド 10ml、水 5ml の混合物に加え、100°C で 20 分激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去し 0.37g の目的物を淡褐色油状物と

して得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 0.20-0.30 (2H, m), 0.38-0.44 (2H, m), 0.99-1.10 (1H, m), 3.13 (2H, dd,  $J=6.4\text{Hz}$ ,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 5.14-5.19 (2H, m), 6.65 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.87 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.35 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.47 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.81 (1H, t,  $J=6.4\text{Hz}$ ).

#### 実施例 4 6 8

#### N- { 4- [ 2- (ブチロイルアミノ) ピリジン-4-イル] オキシフェニル } -N'-シクロプロピルウレア

フェニル N- { 4- [ 2- (ブチロイルアミノ) ピリジン-4-イル] オキシフェニル } カルバメート 0.116g、シクロプロピルアミン 0.034g、トリエチルアミン 0.041ml、テトラヒドロフラン 10ml を封管中 100°C で 1 時間加熱した。反応溶液に NH type シリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルを NH type シリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (酢酸エチル) を行った。溶媒を減圧留去し残さに酢酸エチルとヘキサンを加え析出した固体を濾取し、目的物 20mg を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 0.38-0.45 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 0.86 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.54 (2H, t q,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.31 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.48-2.58 (1H, m), 6.42 (1H, s), 6.62 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.05 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.49 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.64 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.41 (1H, s), 10.82 (1H, s).

原料は以下のようにして得た。

#### 製造例 4 6 8-1

#### 2-ブチロイルアミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン

2-アミノ-4-(4-ニトロフェノキシ)ピリジン 1.0g、トリエチルアミン 1.8ml、テトラヒドロフラン 20ml の攪拌溶液中に室温下にブチロイルクロリド 0.93ml を滴下した。1 時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2: 1) で精製し目的物を無色油状物として 0.6g 得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm): 0.99 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.73 (2H, tq,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.36 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.72 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.21 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.22 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, brs), 8.30 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

#### 製造例 4 6 8 - 2

##### 4 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - (ブチルアミノ) ピリジン

2 - ブチルアミノ - 4 - (4 - ニトロフェノキシ)ピリジン 0.6g、鉄粉 1.2g、塩化アンモニウム 2.8g、エタノール 10ml、ジメチルホルムアミド 10ml、水 5ml の混合物を  $100^\circ\text{C}$  で 10 分激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し溶媒を減圧留去し、ついで濾液に水を加え酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し次いで溶媒を減圧留去して 0.6g の目的物を淡黄固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 0.86 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.54 (2H, tq,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.30 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 5.06-5.15 (2H, m), 6.56 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.61 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.81 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.10 (1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 10.38 (1H, s).

#### 製造例 4 6 8 - 3

##### フェニル N - {4 - [2 - (ブチロイルアミノ) ピリジン - 4 - イル] オキフェニル} カルバメート

4 - (4 - アミノフェノキシ) - 2 - (ブチルアミノ) ピリジン 0.3g、トリエチルアミン 0.14ml、テトラヒドロフラン 10ml の氷冷攪拌溶液中にフェニルクロロホルメート 0.14ml を滴下した。冷浴を取り除き室温で一晩攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去しシリカゲルに反応生成物を吸着させた。このシリカゲルをシリカゲルを充填したドライカラムにチャージし、カラム精製 (ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 ついで 1 : 1) を行った。溶媒を減圧留去し目的物を無色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 0.86 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.54 (2H, tq,  $J=7.2\text{Hz}$ ,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.31 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.64 - 6.80 (1H, m), 7.16 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.22-7.31 (3H, m), 7.41-7.48 (2H, m), 7.60 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.66 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, dd,  $J=5.6\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 10.72 (1H, s), 10.90 (1H, s).



実施例 4 6 9

1 - [ 4 - ( 5 - ジメチルアミノメチル - 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] - ( 3 - フルオロフェニル ) ウレア

1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 3 - [ 4 - ( 6 - フェニル - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ] ウレア 5 0 m g に N , N - ジメチルメチレンアンモニウム沃化物 ( Eschenmoser ' s salt ) 2 9 . 5 m g 、 ジメチルホルムアミド 1 . 5 m l を加え、 1 0 0 ° C にて終夜撹拌した後、水を加えて、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を濃縮、減圧乾燥して N H シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル - メタノール ) に付し、表題化合物 2 0 m g を得た。

MS Spectrum ( ESI ) : 497 ( M + 1 )

<sup>1</sup>H - NMR Spectrum : ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 2.26 ( 6H , s ) , 3.64 ( 2H , s ) , 6.73 - 6.80 ( 1H , m ) , 6.85 ( 1H , s ) , 7.08 - 7.58 ( 10H , m ) , 8.00 ( 1H , d , J = 7.7 Hz ) , 8.26 ( 1H , d , J = 0.9 Hz ) , 8.82 ( 1H , s ) , 8.92 ( 1H , s ) , 12.54 ( 1H , brs )

実施例 4 7 0

1 - { 4 - [ 6 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

1 - { 4 - [ 6 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) - 7 - ( 2 - トリメチルシリルエトキシメチル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 3 8 m g をテトラヒドロフラン 0 . 8 m l に溶かし、テトラブチルアンモニウムフロリド ( テトラヒドロフラン 1 M 溶液 ) 0 . 2 m l を滴下して、2 時間リフラックスした。室温に戻して、水を加え、酢酸エチル - テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、濃縮、減圧乾燥して表題化合物 2 6 m g を得た。

<sup>1</sup>H - NMR Spectrum : ( DMSO - d<sub>6</sub> ) 0.39 - 0.44 ( 2H , m ) , 0.60 - 0.70 ( 2H , m ) , 2.50 - 2.60 ( 1H , m ) , 5.18 ( 2H , s ) , 6.93 ( 1H , s ) , 7.09 - 7.50 ( 10H , m ) , 7.89 ( 2H , d , J = 8.1 Hz ) , 7.92 ( 1H , s ) , 8.13 ( 1H , d , J = 8.1 Hz ) , 8.28 ( 1H , d , J = 1.0 Hz ) , 12.60 ( 1H , brs )

実施例 4 7 1

1 - { 2 - クロロ - 4 - [ 6 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ] - フェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

1 - { 4 - [ 6 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ] - 2 - クロロフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア 2 4 m g にトリフルオロ酢酸 2 m l 、チオアニソール 0 . 1 m l を加え、4 5 °C にて 3 0 分間攪拌した。反応系を減圧濃縮した後、飽和重曹水を加えて、アルカリ性にした後、酢酸エチル-テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮、減圧乾燥して表題化合物 1 5 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.39-0.44(2H,m), 0.60 -0.67(2H,m), 2.52 -2.60(1H,m), 6.80-6.88(3H,m), 7.12(1H, d, J=2.0Hz), 7.27(1H, dd, J=9.0Hz, J'=2.0Hz ), 7.40(1H, d, J=2.0Hz), 7.76(2H, d, J=9.0Hz), 7.91(1H, s ), 8.13(1H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, d, J=1.0Hz ), 9.77(1H, brs), 12.50(1H, brs)

実施例 4 7 2

1 - { 4 - [ 6 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ] フェニル } - 3 - ( 3 - フルオロフェニル ) ウレア

6 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) - 4 - ( 4 - ニトロフェノキシ ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン 5 5 0 m g に、鉄粉 6 0 0 m g 、塩化アンモニウム 1 . 1 g 、エタノール 1 0 m l 、テトラヒドロフラン 2 0 m l 、水 1 0 m l を加え 8 0 - 8 5 °C にて 1 . 5 時間攪拌した。室温に戻した後セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて、分液抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固してアミノ体を含むクルード 4 9 3 m g を得た。このクルードの中から 4 9 0 m g をトルエン 1 0 m l 、アセトニトリル 1 0 m l に 9 0 °C で溶解させ、3 - フルオロフェニルイソシアネート 0 . 3 m l を加え 1 時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 4 5 0 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.17(2H, s), 6.77(1H, dt, J= 2.9, 7.8Hz), 6.88 (1H, d, J=1.2Hz), 7.08 -7.53 (14H, m), 7.88 (2H, d, J=9.1Hz), 8.25(1H, s), 8.75(1H, s), 8.98(1H, s), 12.56(1H, brs)

#### 実施例 4 7 3

1 - (3-フルオロフェニル) - 3 - {4 - [6 - (4-ヒドロキシフェニル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} ウレア

1 - {4 - [6 - (4-ベンジルオキシフェニル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} - 3 - (3-フルオロフェニル) ウレア 377 mg をトリフルオロ酢酸 4 ml、チオアニソール 0.4 ml に溶かし、45℃で40分間攪拌した。その後室温に戻して、炭酸カリウムを加え、アルカリ性にして酢酸エチル-テトラヒドロフラン (5 : 1) 混合溶媒にて分液抽出した。有機層を濃縮乾固して表題化合物 310 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.70-6.80 (2H, m), 6.82(2H, d, J=8.3Hz), 7.10-7.52(7H, m), 7.75(2H, d, J=8.3Hz), 8.23(1H, s), 8.85(1H, s), 8.98(1H, s), 8.98(1H, s), 12.48(1H, brs)

#### 実施例 4 7 4

1 - (4 - {6 - [4 - (2-ジエチルアミノエトキシ) - フェニル] - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ} フェニル) - 3 - (3-フルオロフェニル) ウレア

1 - (3-フルオロフェニル) - 3 - {4 - [6 - (4-ヒドロキシフェニル) - 7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン-4-イルオキシ] フェニル} ウレア 114 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶かし 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 44 mg (ca. 1 当量)、炭酸水素カリウム 63 mg (2.5 当量) を加え、50-60℃で16時間攪拌した。その後 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 17 mg、炭酸水素カリウム 20 mg、ジメチルホルムアミド 1 ml を加え、同温度で終夜攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) に付し、表題化合物を含むクルード固体 33 mg を得る。これを酢酸エチルで洗い、表題化合

物 5 m g を得た。

MS Spectrum(ESI):555(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.96(6H, t, J=7.4Hz) 2.53(4H, q, J= 7.4Hz), 2.78(2H, t, J=6.2Hz), 4.06(2H, t, J=6.2Hz), 6.74 -6.88(2H, m), 7.02(2H, d, J=9.0Hz), 7.09-7.54(7H, m), 7.86(2H, d, J=9.0Hz), 8.25(1H, s), 8.83(1H, brs), 8.96(1H, brs), 12.50(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 4 7 4 - 1

6 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) - 4 - ( 4 - ニトロフェノキシ ) - 7 H -  
ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン

4 - ニトロフェノール 3 . 0 9 g に炭酸カリウム 2 . 9 7 g、ジメチルホルムアミド 3 0 m l を加え 1 3 0 °C にて 1 0 分間攪拌した後、6 - ( 4 - ベンジルオキシフェニル ) - 4 - クロロ - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン 2 . 4 9 g を加え、1 3 0 °C で 5 時間、1 3 5 °C で終夜攪拌した。室温にした後、水を加え、析出した固体を濾取して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル )、シリカゲルカラムクロマトグラフィー ( 酢酸エチル ) に付し、エーテル、酢酸エチルを加えて、ソニケーションした。固体を濾取して表題化合物 1 . 2 g を得る。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 5.18(2H, s), 6.99 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.08 -7.13(2H, m), 7.28-7.48(5H, m), 7.53 -7.60 (2H, m), 7.88 -7.93(2H, m), 8.30 -8.35 (3H, m), 12.71(1H, brs)

#### 実施例 4 7 5

1 - ( 3 - フルオロフェニル ) - 3 - { 4 - [ 6 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イル  
フェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン - 4 - イルオキシ ] フェニ  
ル } ウレア

4 - クロロ - 6 - ( 4 - ピロリジン - 1 - イルフェニル ) - 7 H - ピロロ [ 2 , 3 - d ] ピリミジン 6 3 0 m g に 4 - ニトロフェノール 6 4 6 m g、炭酸カリウム 8 1 7 m g、ジメチルホルムアミド 6 . 3 m l を加え 1 3 0 °C にて終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出して、有機層を水、飽和食塩水で洗い、

濃縮乾固し 510 mg の固体を得た。この固体に鉄粉 500 mg、塩化アンモニウム 1 g、エタノール 20 ml、テトラヒドロフラン 10 ml、水 3 ml を加え 80℃にて 2 時間攪拌した。室温に戻した後セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、テトラヒドロフラン、水を加えて、分液抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固して 380 mg のクルードを得た。これにトルエン 5 ml、アセトニトリル 5 ml、テトラヒドロフラン 5 ml を加えて 100℃で溶解させ、3-フルオロフェニルイソシアネート 0.19 ml を加え 1 時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、エーテルで洗浄、減圧乾燥して表題化合物 40 mg を得た。

MS Spectrum(ESI;nega):509(M+1)

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.85-2.02(4H, m), 3.10-3.32(4H, m), 6.42(1H, d, J=8.2Hz), 6.60(1H, d, J=8.2Hz), 6.70-6.80(2H, m), 7.02-7.53(9H, m), 8.00(1H, s), 8.99(1H, s), 9.17(1H, s), 11.81(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 475-1

#### 2-アミノ-5-(4-ピロリジン-1-フェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル

2-アミジノ-酢酸エチルエステル塩酸塩 13.8 g (Liebigs Ann.Chem., 1895(1977) に記載の公知化合物) にエタノール 150 ml を加え 0℃でナトリウムエトキシド 5.94 g (2-アミジノ-酢酸エチルエステル塩酸塩に対して 0.97 当量) を加えて、窒素雰囲気下で、10 分間攪拌した。そこへ、2-ブロモ-1-(4-ピロリジン-1-フェニル)-エタノン (ランカスター) 12 g を加えて、室温で 48 時間攪拌した。酢酸エチルを加えて、ソニケーションし、固体を濾過して濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、表題化合物 4.82 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.22(3H, d, J=7.3Hz), 1.88-1.98(4H, m), 3.16-3.24(4H, m), 4.06-4.14(2H, m), 5.52(2H, s), 6.13(1H, d, J=2.8Hz), 6.48(2H, d, J=8.8Hz), 7.28(2H, d, J=8.8Hz), 10.48(1H, s)

#### 製造例 475-2

6-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール

2-アミノ-5-(4-ピロリジン-1-フェニル)-1H-ピロール-3-カルボン酸エチルエステル 4.80 gにギ酸8 ml、ホルムアミド31.8 ml、ジメチルホルムアミド15.9 mlを加え、140℃で48時間攪拌した後、室温で24時間放置した。析出している固体を濾取して、減圧乾燥後、表題化合物3.0 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.86-2.00(4H, m), 3.08-3.13(4H, m), 6.54(2H, d, J=8.8Hz), 6.62(1H, s), 7.61(2H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, s), 12.40(1H, brs)

製造例 475-3

4-クロロ-6-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

6-(4-ピロリジン-1-イルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-オール1.9 gにオキシ塩化リン20 mlを加え、140℃で3時間攪拌した後、室温にして反応系を濃縮した。残渣に氷水を加え、重曹にて中和し、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し濃縮乾固して表題化合物を含むクルード12 gを得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 1.86-2.02(4H, m), 3.10-3.32(4H, m), 6.60(2H, d, J=8.9Hz), 6.77(1H, d, J=2.0Hz), 7.81(2H, d, J=8.9Hz), 8.46(1H, s), 12.70(1H, brs)

実施例 476

N-{4-[6-(メチルアミノ)カルボニル-7-メトキシ-4-キノリル]オキシフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルアミド (65 mg) とイソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.05 ml) から実施例10の方法により表題化合物 (85 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 2.81-2.84(3H, m), 4.00(3H, s), 6.46(1H, s), 7.07-7.24(4H, m), 7.43-7.61(5H, m), 8.32-8.38(1H, m), 8.59-8.65(2H, m), 8.80(1H, brs), 8.89(1H, brs)

出発原料は以下の 3 工程で合成した。

#### 製造例 4 7 6 - 1

##### 4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド

7-メトキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-6-カルボキシリックアシッド (947 mg) より製造例 1 5 2 - 2 の方法により合成した 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボニル クロリド をテトラヒドロフラン (70 ml) に溶解し、0℃に冷却した。ここに 40%メチルアミン水溶液 (0.4 ml) を加え、室温で 30 分間攪拌した。水を加え酢酸エチルで 3 回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥の後に減圧乾燥し表記化合物 (7.10 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) 3.07-3.10(3H, m), 4.12(3H, s), 7.40-7.43(1H, m), 7.56(1H, s), 7.83(1H, brs), 8.73-8.77(1H, m), 9.13(1H, s)

#### 製造例 4 7 6 - 2

##### 7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド (492 mg) と 4-ニトロフェノール (492 mg) より製造例 7 の方法により表題化合物 (736 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) 2.76-2.82(3H, m), 4.02(3H, s), 6.86(1H, d, J=5.2Hz), 7.45-7.51(2H, m), 7.56(1H, s), 8.32-8.38(2H, m), 8.45(1H, s), 8.76-8.79(1H, m)

#### 製造例 4 7 6 - 3

##### 4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド

7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-6-カルボキシリックアシッド メチルアミド (736 mg) を製造例 10 の方法によって表題化合物 (250 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) 2.81-2.84(3H, m), 3.99(3H, s), 5.14-5.19(2H, m),

6.39(1H, d, J=5.2 Hz), 6.45(2H, d, J=8.4Hz), 6.92(2 H, d, J=8.4Hz), 7.46(1H, s), 8.30-8.38(1H, m), 8.57-8.61(2H, m)

#### 実施例 4 7 7

N- { 4 - [ 6 - (メチルアミノ) カルボニル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル ]  
オキシフェニル } - N' - ( 2 - チアゾリル ) ウレア

4 - ( 4 - アミノ - フェノキシ ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド メチルアミド ( 6 5 m g ) とフェニル N- ( 2 - チアゾリール ) カーバメイト ( 4 9 m g ) から実施例 1 1 に記載の方法で表題化合物 ( 3 2 m g ) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 2.80-2.85(3H, m), 4.00(3H, s), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.15(1H, m), 7.25(2H, d, J=8.8Hz), 7.35 -7.40(1H, m), 7.50(1H, s), 7.62(2H, d, J=8.8 Hz), 8.58-8.66(2H, m)

#### 実施例 4 7 8

N- { 4 - [ 6 - (ジメチルアミノ) カルボニル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル ]  
オキシフェニル } - N' - ( 2 - チアゾリル ) ウレア

4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ジメチルアミド ( 1 0 0 m g ) とフェニル N- ( 2 - チアゾリール ) カーバメイト ( 6 0 m g ) から実施例 1 1 に記載の方法で表題化合物 ( 6 0 m g ) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 2.78(3H, s), 3.00(3H, s), 3.97(3H, s), 6.47(1H, d, J=5.2Hz), 7.05 -7.15(1H, m), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.35 -7.39(1H, m), 7.48(1H, s), 7.60(2H, d, J=8.8 Hz), 8.04(1H, s), 8.62(1H, d, J=5.2 Hz)

出発物質は、以下の 3 工程で合成した。

#### 製造例 4 7 8 - 1

4 - クロロ - 7 - メトキシ - キノリン - 6 - カーボキシリック アシッド ジメチルアミド

7 - メトキシ - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ( 1 . 0 g ) より製造例 1 5 2 - 2 の方法により合成した 7 - メトキシ - 4 - クロロ - キノリン - 6 - カルボニル クロリド をテトラヒドロフラ



ン (60 ml) に溶解し、0 °C に冷却した。ここにジイソプロピルエチルアミン (1.6 ml) と 2.0 M ジメチルアミン テトラヒドロフラン溶液 (3 ml) とを加え、室温で一晩攪拌した。水を加え酢酸エチルで 3 回抽出した後、有機層を合わせて水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥の後に減圧乾燥し表題化合物 (933 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 2.75(3H, s), 3.01(3H, s), 3.97(3H, s), 7.57(1H, s), 7.63(1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ ), 7.93(1H, s), 8.78(1H, d,  $J=4.8\text{ Hz}$ )

#### 製造例 478-2

7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)-キノリン-6-カルボキシリック  
ク アシッド ジメチルアミド

4-クロロ-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド ジメチルアミド (933 mg) と 4-ニトロフェノール (737 mg) より製造例 10 の方法により表題化合物 (904 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 2.75(3H, s), 2.99(3H, s), 3.95(3H, s), 6.87(1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ ), 7.46(2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 7.55(1H, s), 7.94(1H, s), 8.33(2H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 8.76(1H, d,  $J=5.2\text{ Hz}$ )

#### 製造例 478-3

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック  
アシッド ジメチルアミド

7-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-6-カルボキシリック アシッド ジメチルアミド (904 mg) を製造例 10 の方法によって表題化合物 (511 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 2.90(3H, s), 3.18(3H, s), 3.98(3H, s), 6.43(1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 6.75(2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.95(2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.45(1H, s), 8.27(1H, s), 8.57(1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ )

#### 実施例 479

N-{4-[6-(シクロプロピルアミノ)カルボニル-7-メトキシ-4-キノリル]オキシフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

実施例 341 で合成した N-[4-(6-カルボキシ-7-メトキシ-4-キノリル)]

ノリル) オキシフェニル] - *N*' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (60 mg) をジメチルホルムアミド (1.5 ml) に溶解後、1 - エチル - 3 - (3 - ジエチルアミノプロピル) - カルボジイミド ハイドロクロライド (39 mg)、1 - ハイドロキシー - 1 *H* - ベンゾトリアゾール モノハイドレート (31 mg)、トリエチルアミン (30  $\mu$ l)、シクロプロピルアミン (0.05 ml) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルで結晶を析出させ、ろ取、減圧乾燥し、表記化合物 (29 mg) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 0.45-0.59(2H, m), 0.67-0.73(2H, m), 2.82-2.89(1H, m), 3.97(3H, s), 6.45(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.08 -7.23(4H, m), 7.43 -7.50(3H, m), 7.55-7.60(2H, m), 8.32 -8.35(1H, m), 8.42(1H, s), 8.62(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.75(1H, brs), 8.84(1H, brs)

#### 実施例 480

*N* - [4 - (6 - アミノメチル - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - *N*' - フェニルウレア トリフルオロアセテート

実施例 37 で合成した *N* - [4 - (6 - シアノ - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル] - *N*' - フェニルウレア (100 mg) をエタノール (5 ml) とテトラヒドロフラン (5 ml) の混合溶媒に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) と 50% パラジウム炭素 (50 mg) を加えて、水素気流下一晩攪拌した。パラジウム炭素を濾取した後、濾液を濃縮した。得られた残差をテトラヒドロフランで洗浄して、表記化合物 (70 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 4.02(3H, s), 4.24(2H, s), 6.64(1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 6.94-6.99(1H, m), 7.21 -7.31(4H, m), 7.44 -7.49(2H, m), 7.53(1H, s), 7.62 -7.66(2H, m), 8.25(2H, brs), 8.48(1H, s), 8.76(1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.87(1H, brs), 9.04(1H, brs)

#### 実施例 481

*N* - [4 - (6 - アセチルアミノメチル - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル] - *N*' - フェニルウレア

*N* - [4 - (6 - アミノメチル - 7 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ)

フェニル] - *N*'-フェニルウレア トリフルオロアセテート (40 mg) をピリジン (1.0 ml) と無水酢酸 (1.0 ml) に溶解し一晩室温で攪拌した。反応溶液を減圧下で濃縮し、得られた阻生成物を酢酸エチルで結晶化して表記化合物 (13 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 1.90(3H, s), 3.98(3H, s), 4.37-4.40(2H, m), 6.46(1H, d, J=5.2 Hz), 6.93-6.99(1H, m), 7.18-7.30(4H, m), 7.40(1H, s), 7.45(2H, d, J=7.6 Hz), 7.59(2H, d, J=8.8 Hz), 8.06(1H, s), 8.38-8.44(1H, m), 8.59(1H, d, J=5.2 Hz) 8.70(1H, s), 8.83(1H, s)

#### 実施例 482

*N*-(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-*N*'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カーバミック アシッド フェニール エステル (80 mg) を溶解し10分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し、表記化合物 (33 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.38-0.41(2H, m), 0.62-0.66(2H, m), 2.51-2.59(1H, m), 4.01(3H, s), 6.52(1H, d, J=5.2 Hz), 6.78-6.81(1H, m), 7.04-7.09(1H, m), 7.28-7.34(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.16-8.23(2H, m), 8.63-8.67(2H, m)

出発物質は以下のように合成した。

#### 製造例 482-1

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カーバミック アシッド フェニール エステル

製造例 152-5 で合成した 6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリンより製造例 17 に記載の方法で表記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.13(3H, s), 5.90(1H, brs), 6.53(1H, d, J=5.6 Hz), 6.99-7.06(2H, m), 7.20-7.30(4H, m), 7.40-7.45(2H, m), 7.59(1H, s), 7.80(

1H, brs), 8.24(1H, brs), 8.68(1H, d, J=5.6Hz), 9.27(1H, s)

#### 実施例 4 8 3

N- (2-フルオロ-4- [(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル) -N'-(2-チアゾリル) ウレア

実施例 1 5 2-5 で合成した 6-カルバモイル-4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (60 mg) とフェニル N-(2-チアゾリル) カーバメイト (60 mg) から実施例 2 2 4 に記載の方法で表題化合物 (24 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 4.02(3H, s), 6.57(1H, d, J=5.2Hz), 7.12-7.18(2H, m), 7.37-7.45(2H, m), 7.51(1H, s), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.18-8.26(1H, m), 8.64-8.69(2H, m)

#### 実施例 4 8 4

N- {4- [6-(メチルアミノ) カルボニル-7-メトキシ-4-キノリル] オキシフェニル} -N'-シクロプロピルウレア

N-[4-(7-メトキシ-6-メチルカルバモイルキノリン-4-イルオキシ) フェニル] カーバミック アシッド フェニル エステル (80 mg) とシクロプロピルアミン (20 mg) より実施例 1 1 に記載の方法で表記化合物 (33 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.39-0.43(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 2.50-2.58(1H, m), 2.84(3H, d, J=4.8Hz), 4.02(3H, s), 6.43-6.46(2H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.50(1H, s), 7.53-7.57(2H, m), 8.35-8.38(1H, m), 8.47(1H, brs), 8.61(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2 Hz)

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 4 8 4-1

N-[4-(7-メトキシ-6-メチルカルバモイルキノリン-4-イルオキシ) フェニル] カーバミック アシッド フェニル エステル

4-(4-アミノフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルアミド (53 mg) より製造例 1 7 に記載の方法で表記化合物 (60 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 3.08(3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.12(3H, s), 6.48(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.14-7.29(6H, m), 7.37-7.45(2H, m), 7.55-7.63(3H, m), 7.89(1H, brs), 8.63(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.28(1H, s)

#### 実施例 485

$N$ -(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)- $N'$ -シクロブチルウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カーバミックアシッドフェニルエステル (73 mg) とシクロブチルアミン (28 mg) より実施例 11 に記載の方法により表記化合物 (28 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 2.52-2.67(2H, m), 2.72-2.87(2H, m), 2.14-2.26(2H, m), 4.01(3H, s), 4.04-4.18(1H, m), 6.51(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.88(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.02-7.08(1H, m), 7.27-7.34(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.15-8.26(2H, m), 8.63-8.67(2H, m)

#### 実施例 486

$N$ -(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)- $N'$ -シクロペンチルウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]カーバミックアシッドフェニルエステル (80 mg) とシクロペンチルアミン (38 mg) より実施例 11 に記載の方法により表記化合物 (68 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 1.30-1.40(2H, m), 1.49-1.59(4H, m), 1.78-1.88(2H, m), 3.88-3.98(1H, m), 4.01(3H, s), 6.51(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.67(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.02-7.07(1H, m), 7.27-7.33(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.20-8.28(2H, m), 8.63-8.67(2H, m)

#### 実施例 487

$N$ -(2-フルオロ-4-[(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)- $N'$ -(2-プロピル)ウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-

フルオロフェニール] カーバミック アシッド フェニール エステル (60 mg) とイソプロピルアミン (25 mg) より実施例 11 に記載の方法により表記化合物 (39 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) 1.09(6H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 3.70-3.80(1H, m), 4.01(3H, s), 6.50-6.55(2H, m), 7.03-7.07(1H, m), 7.27-7.34(1H, m), 7.50(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.20-8.27(2H, m), 8.63-8.66(2H, m)

#### 実施例 488

*N*-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]-*N'*-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル] カーバミックアシッド フェニルエステル (136 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (90 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 2.22(3H, s), 2.53-2.60(1H, m), 4.03(3H, s), 6.46(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.75-6.79(1H, m), 7.01-7.12(2H, m), 7.50(1H, s), 7.62(1H, s), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 7.90-7.96(1H, m), 8.62-8.69(2H, m)

出発物質は以下の 3 工程で合成した。

#### 製造例 488-1

6-カルバモイル-4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド (1.0 g) と 4-ニトロ-3-メチルフェノール (810 mg) より表記化合物 (1.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) 2.54(3H, s), 4.00(3H, s), 6.80(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.28-7.32(1H, m), 7.41-7.43(1H, m), 7.54(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.13-8.16(1H, m), 8.55(1H, s), 8.72-8.76(1H, m)

#### 製造例 488-2

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニルアミン

製造例 8 と同様にして 6-カルバモイル-4-(3-メチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (1.2 g) より表記化合物 (0.22 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) 2.07(3H, s), 4.00(3H, s), 4.88-4.94(2H, m), 6.39(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.70-6.71(1H, m), 6.77-6.88(2H, m), 7.46(1H, s), 7.70(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.59(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.66(1H, s)

製造例 488-3

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチルフェニルアミンより製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 2.38(3H, s), 4.12(3H, s), 5.88(1H, brs), 6.49(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.76(1H, brs), 7.04-7.09(2H, m), 7.20-7.29(3H, m), 7.38-7.45(2H, m), 7.54(1H, s), 7.80(1H, brs), 7.94(1H, brs), 8.64(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.29(1H, s)

実施例 489

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-トリフルオロメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-トリフルオロメチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル (140 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (103 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 2.51-2.59(1H, m), 4.02(3H, s), 6.52(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.18-7.24(1H, m), 7.50-7.62(3H, m), 7.70-7.77(2H, m), 7.84(1H, brs), 8.07-8.14(1H, m), 8.64-8.69(2H, m)

出発物質は以下の 3 工程で合成した。

#### 製造例 4 8 9 - 1

6-カルバモイル-4-(3-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド (900 mg) と 4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル) フェノールより表記化合物 (1.2 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 4.03(3H, s), 6.91(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.57(1H, s), 7.72-7.87(3H, m), 8.01-8.05(1H, m), 8.27-8.32(1H, m), 8.58(1H, s), 8.75-8.79(1H, m)

#### 製造例 4 8 9 - 2

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニルアミン

6-カルバモイル-4-(3-トリフルオロメチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (0.60 g) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (10 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (600 mg) で水素雰囲気下で 10 時間接触還元し、表記化合物 (0.60 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 4.00(3H, s), 5.71(2H, brs), 6.42(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.93-6.98(1H, m), 7.23-7.30(2H, m), 7.46-7.52(1H, m), 7.71(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.60-8.69(2H, m)

#### 製造例 4 8 9 - 3

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニルアミンより製造例 1 4 1 - 1 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 4.12(3H, s), 5.90(1H, brs), 6.48(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.20-7.30(4H, m), 7.38-7.51(3H, m), 7.56(1H, s), 7.80(1H, brs), 8.27-8.31(1H, m), 8.70(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.26(1H, s)



実施例 4 9 0N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (3.0 ml) に加え、ここに [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,3-ジメチルフェニル] カバミックアシド フェニルエステル (120 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (60 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.37-0.44(2H, m), 0.60-0.65(2H, m), 2.01(3H, s), 2.14(3H, s), 4.01(3H, s), 6.23(1H, d, J=5.2Hz), 6.64-6.69(1H, m), 6.98(1H, d, J=8.8Hz), 7.50(1H, s), 7.60-7.69(2H, m), 7.73(1H, brs), 7.85(1H, brs), 8.60(1H, d, 5.2Hz), 8.71(1H, s)

出発物質は以下の 2 工程で合成した。

製造例 4 9 0-14-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニルアミン

製造例 7 と同様にして 7-メトキシ-4-クロロ-キノリン-6-カルボキシアミド (890 mg) と 4-ニトロ-2,3-ジメチルフェノール (940 mg) より表記化合物 (840 mg) を得た。次いで、6-カルバモイル-4-(2,3-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-7-メトキシキノリン (840 mg) をテトラヒドロフラン (25 ml) とメタノール (25 ml) に溶解し、パラジウム炭素 (840 mg) で水素雰囲気下で 10 時間接触還元し、表記化合物 (639 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 1.92(3H, s), 2.02(3H, s), 4.00(3H, s), 4.82-4.88(2H, m), 6.22(1H, d, J=5.2Hz), 6.60(1H, d, J=8.4Hz), 6.75(1H, d, J=8.4Hz), 7.47(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 8.57(1H, d, J=5.2Hz), 8.70(1H, s)

製造例 4 9 0-2[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメ

チルフェニル] カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニルアミンより製造例141-1に記載の方法で表記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 2.13(3H, s), 2.33(3H, s), 4.13(3H, s), 5.88(1H, brs), 6.29(1H, d, J=5.6Hz), 6.98-7.01(1H, m), 7.20-7.25(4H, m), 7.38-7.42(2H, m), 7.54(1H, s), 7.70(1H, brs), 7.80(1H, brs), 8.60(1H, d, J=5.6Hz), 9.36(1H, s)

実施例491N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン(0.06ml)をジメチルスルホキサイド(2.0ml)に加え、ここに[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2,5-ジメチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル(100mg)を溶解し10分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物(60mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 0.40-0.44(2H, m), 0.63-0.67(2H, m), 2.04(3H, s), 2.17(3H, s), 2.53-2.60(1H, m), 4.03(3H, s), 6.29(1H, d, J=5.2Hz), 6.75-6.78(1H, m), 7.02(1H, s), 7.51(1H, s), 7.58(1H, s), 7.74(1H, brs), 7.83-7.88(2H, m), 8.62(1H, d, 5.2Hz), 8.72(1H, s)

出発物質は以下の2工程で合成した。

製造例491-14-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,5-ジメチルフェニルアミン

4-アミノ-2,5-ジメチルフェノール(1.0g)をジメチルスルホキサイド(5ml)に溶解し、60%水素化ナトリウム(1.0g)加えてしばらく攪拌した。ここに7-メトキシ-4-クロロキノリン-6-カルボキシアミド(900mg)を加えて、100℃で6時間加熱した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻生成物を酢酸エチルで洗浄し表記化

合物 (135 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) 1.91(3H, s), 2.03(3H, s), 4.01(3H, s), 6.26(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.57(1H, s), 6.77(1H, s), 7.46(1H, s), 7.70(1H, brs), 7.83(1H, brs), 8.57(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.69(1H, s)

#### 製造例 491-2

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,5-ジメチルフェニル]カーバミックアシド フェニルエステル

4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,5-ジメチルフェニルアミンより製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 2.13(3H, s), 2.33(3H, s), 4.13(3H, s), 5.88(1H, brs), 6.30(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.75(1H, brs), 6.94(1H, s), 7.18-7.32(3H, m), 7.38-7.45(2H, m), 7.54(1H, s), 7.82(2H, brs), 8.62(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 9.32(1H, s)

#### 実施例 492

N-{4-[6-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-[4-(6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル]-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (100 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とピロリジン 0.1 ml を加えて 50°C で 30 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (45 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm): 1.60-1.70(4H, m), 2.40-2.75(6H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.20(1H, dd,  $J=10, 6.0\text{Hz}$ ), 4.30(1H, dd,  $J=10, 4\text{Hz}$ ), 5.02(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 6.61(1H, d,  $J=5.2$ ), 7.10-7.17(3H, m), 7.35-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.62-8.64(1H, m), 8.72-8.75(2H, m), 9.09(1H, brs)

出発物質 は以下の 2 工程で合成した。

#### 製造例 492-1

4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カーボニトリル

4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (400 mg) にジメチルホルムアミド 6 ml、エピブロモヒドリン 1.3 ml、炭酸カリウム 380 mg を加え、室温で一晩攪拌した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去し、表記化合物 (400 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm): 2.79-2.93(2H, m), 3.42-3.49(1H, m), 4.15(1H, dd,  $J=12, 7.2\text{Hz}$ ), 4.69(1H, dd,  $J=12, 2.4\text{Hz}$ ), 5.25(2H, brs), 6.53(1H, d,  $J=5.2$ ), 6.83-6.89(2H, m), 7.07-7.15(1H, m), 7.61(1H, s), 8.69-8.74(2H, m)

製造例 492-2

N- [4- (6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア

4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-オキシラニルメトキシキノリン-6-カーボニトリル (400 mg) ジメチルホルムアミド (2 ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.15 ml) を加え、一晩室温で攪拌した。この反応溶液に水を加えて析出した結晶を濾取し、表記化合物 (480 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm): 2.79-2.95(2H, m), 3.40-3.50(1H, m), 4.10-4.20(1H, m), 4.65-4.76(1H, m) 6.62(1H, d,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 7.05-7.18(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.60-8.68(1H, m), 8.73-8.80(2H, m), 9.10(1H, brs)

実施例 493

N- {4- [6-シアノ-7- (3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ) キノリン-4-イルオキシ] -2-フルオロフェニル} -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア

N- [4- (6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ) -2-フルオロフェニル] -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア (10

0 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とジエチルアミン (0.1 ml) を加えて 50 °C で 30 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (32 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.958(6H, t, J=7Hz), 2.40-2.68(6H, m), 3.91-3.99(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 3.6Hz), 4.91(1H, d, J=4.4Hz), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.37-7.49(3H, m), 7.62(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.63(1H, brs), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, brs)

#### 実施例 494

N- {4- [6-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-(3-モルフォリン-4-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル} -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア

N- [4- (6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル] -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア (100 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とモルホリン 0.1 ml を加えて 50 °C で 30 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (32 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.38-2.58(6H, m), 3.53-3.59(4H, m), 4.03-4.09(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10, 6.0Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 4.0Hz), 5.03(1H, d, J=4.8), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.36-7.49(3H, m), 7.64(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.60-8.64(1H, m), 8.73-8.75(2H, m), 9.10(1H, brs)

#### 実施例 495

N- {4- [6-シアノ-7-(2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル} -N'- (チアゾール-2-イル) ウレア

N- [4- (6-シアノ-7-オキシラニルメトキシキノリン-4-イルオ

キシ) - 2 - フルオロフェニル] - *N*' - (チアゾール - 2 - イル) ウレア (120 mg) にテトラヒドロフラン 1 ml とピロリジン 0.1 ml を加えて 50°C で 40 分間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - メタノール系) で精製し、表記化合物 (70 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.60-1.70(4H, m), 2.40-2.75(6H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6.0Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 4Hz), 5.02(1H, brs), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 6.85(1H, s), 7.10-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.26(1H, m), 8.71-8.76(2H, m), 9.05 (1H, brs)

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 495-1

*N* - [4 - (6 - シアノ - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル] - *N*' - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 6 - カーボニトリル (100 mg) にジメチルスルホキサイド 1 ml とフェニル *N* - (2 - チアゾリール) カーバメイト (94 mg) を加え、80°C で 90 分間加熱した。ここに水を加えて析出した結晶を濾取し、表記化合物 (16 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.78-2.94(2H, m), 3.41-3.49(1H, m), 4.17(1H, dd, J=12, 6.4Hz), 4.71(1H, dd, J=12, 2.0), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.08 -7.20 (3H, m), 7.36-7.48(2H, m), 7.65(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.73-8.79(2H, m), 9.07(1H, brs)

#### 実施例 496

*N* - {4 - [6 - シアノ - 7 - (2 - ヒドロキシ - 3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ] - 2 - フルオロフェニル} - *N*' - (4 - フルオロフェニル) ウレア

*N* - [4 - (6 - シアノ - 7 - オキシラニルメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル] - *N*' - (4 - フルオロフェニル) ウレア (78 mg) にテトラヒドロフラン 1.5 ml とピペリジン (0.08 ml) を加え

て50℃で30分間加熱した。この反応溶液をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-メタノール系）で精製し、表記化合物（32mg）を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.30-1.55 (6H, m), 2.35-2.55 (6H, m), 4.00-4.08 (1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6.0 Hz), 4.30(1H, dd, J=10, 4.0 Hz), 4.94(1H, d, J=4.8Hz), 6.61(1H, d, J=5.6Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.63(1H, m), 8.20-8.23(1H, m), 8.62-8.64(1H, m), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, m)

#### 実施例 497

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピペリジン-1-イル)プロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (345mg) より実施例 496 の方法により表記化合物 (115mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.30-1.55 (6H, m), 2.35-2.55 (6H, m), 4.00-4.08(1H, m), 4.20(1H, dd, J=10, 6.0 Hz), 4.30(1H, dd, J=10, 4.0Hz), 4.94(1H, d, J=4.8 Hz), 6.61(1H, d, J=5.6Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.63(1H, m), 8.20-8.23(1H, m), 8.62-8.64(1H, m), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, m)

出発物質は以下の2工程で合成した。

#### 製造例 497-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-6-カーボニトリル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (1000mg) にジメチルホルムアミド 8ml、p-トルエンスルホン酸 (2R)-グリシジール エステル (1000mg)、炭酸カリウム (940mg) を加え、50℃で4時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチ

ルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、表記化合物（659 mg）を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 2.79-2.93(2H, m), 3.42-3.49(1H, m), 4.15(1H, dd,  $J=12$ , 7.2Hz), 4.69(1H, dd,  $J=12$ , 2.4Hz), 5.25(2H, brs), 6.53(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.83-6.89(2H, m), 7.07-7.15(1H, m), 7.61(1H, s), 8.69-8.74(2H, m)

#### 製造例 4 9 7 - 2

$N$  - ( 4 - { 6 - シアノ - 7 - [( 2 R ) - オキシラン - 2 - イル ] メトキシキノリン - 4 - イルオキシ } - 2 - フルオロフェニル ) -  $N'$  - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア

4 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - [( 2 R ) - オキシラン - 2 - イル ] メトキシキノリン - 6 - カーボニトリル ( 1 5 0 m g ) より製造例 4 9 2 - 1 に記載の方法に従って表記化合物 ( 2 0 0 m g ) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 2.79-2.95(2H, m), 3.40-3.50(1H, m), 4.10-4.20(1H, m), 4.65-4.76(1H, m) 6.62(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.05-7.18(3H, m), 7.36-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.60-8.68(1H, m), 8.73-8.80(2H, m), 9.10(1H, brs)

#### 実施例 4 9 8

$N$  - ( 4 - { 6 - シアノ - 7 - [ 3 - ジエチルアミノ - ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシプロポキシ ] - キノリン - 4 - イルオキシ } - 2 - フルオロフェニル ) -  $N'$  - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア

$N$  - ( 4 - { 6 - シアノ - 7 - [( 2 R ) - オキシラン - 2 - イル ] メトキシキノリン - 4 - イルオキシ } - 2 - フルオロフェニル ) -  $N'$  - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア ( 2 0 0 m g ) より実施例 4 9 3 の方法により表記化合物 ( 1 2 0 m g ) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 0.96(6H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 2.40-2.68(6H, m), 3.91-3.99(1H, m), 4.20(1H, dd,  $J=10$ , 5.2Hz), 4.31(1H, dd,  $J=10$ , 3.6Hz), 4.91(1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 6.61(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.10-7.17(3H, m), 7.37-7.49(3H, m), 7



.62(1H, s), 8.21-8.27(1H, m), 8.63(1H, brs), 8.72-8.75(2H, m), 9.10(1H, brs)

#### 実施例 499

*N*-(4-{6-シアノ-7-[3-ジメチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-*N'*-(4-フルオロフェニル)ウレア

*N*-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-*N'*-(4-フルオロフェニル)ウレア (40 mg) にテトラヒドロフラン 0.5 ml とジメチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (Aldrich 社製) 0.2 ml を加えて室温で一晩攪拌した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (45 mg) を淡黄色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.20(6H, m), 2.30-2.58(2H, m), 3.95-4.95(1H, m), 4.19(1H, dd, J=10, 5.6Hz), 4.29(1H, dd, J=10, 4.0Hz), 4.99(1H, d, J=4.4Hz), 6.61(1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.17(3H, m), 7.37-7.50(3H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.30(1H, m), 8.64(1H, brs), 8.70-8.76(2H, m), 9.11(1H, brs)

#### 実施例 500

*N*-(4-{6-シアノ-7-[3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシ-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-*N'*-(チアゾール-2-イル)ウレア

*N*-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-*N'*-(チアゾール-2-イル)ウレア (200 mg) にテトラヒドロフラン 4 ml とジエチルアミン 0.2 ml を加えて 50°C で 2 時間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (60 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.96(6H, t, J=7.0Hz), 2.40-2.70(6H, m), 3.90-3.98(1H, m), 4.21(1H, dd, J=10, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 3.2 Hz), 4.90-4.95(1H, m), 6.62(1H, d, J=5.2Hz), 7.11-7.20(2H, m), 7.36-7.47(2H, m), 7.6

2(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.76(2H, m)

出発物質は以下のように合成した。

#### 製造例 5 0 0 - 1

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-6-カーボニトリル (300 mg) より実施例 495 に記載の方法により表記化合物 (370 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.78-2.94(2H, m), 3.41-3.49(1H, s), 4.17(1H, d, J=12, 6.4Hz), 4.71(1H, dd, J=12, 2.0 Hz), 6.64(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.20(2H, m), 7.36-7.48(2H, m), 7.65(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.73-8.79(2H, m), 9.07(1H, brs)

#### 実施例 5 0 1

N-(2-フルオロ-4-{[6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(6-シアノ-4-{3-フルオロ-4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}キノリン-7-イルオキシメチル)ピペリジン-1-カーボキシリックアシド *tert*-ブチル エステル (395 mg) をトリフルオロ酢酸 (2 ml) に溶解し、10 分間室温で攪拌した。ここに水 20 ml を加えて炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (260 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.15-1.30(2H, m), 1.69-1.76(2H, m), 1.85-2.00(1H, m), 2.44-2.70(2H, m), 2.90-2.99(2H, m), 4.09-4.25(3H, m), 6.61(1H, d, J=5.2Hz), 7.05-7.14(3H, m), 7.34-7.40(1H, m), 7.48-7.55(2H, m), 7.59(1H, s), 8.10-8.17(1H, m), 8.70-8.76(2H, m)

出発物質は以下の 2 工程で合成した。

#### 製造例 5 0 1 - 1

4-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノキノリン-7

ーイルオキシメチル]ーピペリジンー1ーカーボキシリックアシド tertー  
ブチル エステル

4ー(4ーアミノー3ーフルオロフェノキシ)ー6ーシアノー7ーヒドロキシキノリン(500mg) にジメチルホルムアミド4ml、tertーブチル 4ー(ブromoメチル)ー1ーピペリジンカーボキシレート(708mg)、炭酸カリウム(467mg)を加え、50℃で4時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(nーヘキサン:酢酸エチル)で精製し、表記化合物(398mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 1.16-1.31(2H, m), 1.39(9H, s), 1.72-1.82(2H, m), 2.00-2.08(1H, m), 2.65-2.83(2H, m), 3.93-4.03(2H, m), 4.11-4.18(2H, m), 5.20-5.26(2H, m), 6.50(1H, d, J=5.2 Hz), 6.82-6.85(2H, m), 7.02-7.10(1H, m), 7.56(1H, s), 8.65-8.72(2H, m)

製造例501ー2

4ー(6ーシアノー4ー{3ーフルオロー4ー[3ー(4ーフルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}キノリンー7ーイルオキシメチル)ピペリジンー1ーカーボキシリックアシド tertーブチル エステル

4ー[4ー(4ーアミノー3ーフルオロフェノキシ)ー6ーシアノキノリンー7ーイルオキシメチル]ピペリジンー1ーカーボキシリックアシド tertーブチル エステル(619mg)とイソシアン酸 4ーフルオロフェニル(0.22ml)から実施例492の方法と同様にして表記化合物(500mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 1.20-1.35(2H, m), 1.39(9H, s), 1.73-1.85(2H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.63-2.86(2H, m), 3.92-4.06(2H, m), 4.13-4.20(2H, m), 6.61(1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.16(3H, m) 7.36-7.50(3H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.68-8.76(2H, m), 9.27(1H, brs)

実施例502

Nー{4ー[6ーシアノー7ー(1ーメチルピペリジンー4ーイル)メトキシキ

ノリシン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'- (4-フルオロフェニル) ウレア

N- (2-フルオロ-4- {[6-シアノ-7- (4-ピペリジノメトキシ)-4-キノリル] オキシ} フェニル) -N'- (4-フルオロフェニル) ウレア (180 mg) をテトラヒドロフラン (10 ml) -メタノール (10 ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.5 ml)、酢酸 (0.04 ml)、ナトリウムシアノボロハイドライド (43 mg) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (130 mg) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.13-1.47(2H, m), 1.73-1.92(5H, m), 2.15(3H, s), 2.77-2.85(2H, m), 4.13-4.16(2H, m), 6.61(1H, d, J=5.6 Hz), 7.10-7.16(3H, m), 7.36-7.49(3H, m), 7.59(1H, s), 8.20-8.26(1H, m), 8.62-8.68(1H, m), 8.72-8.76(2H, m), 9.08-9.15(1H, m)

実施例 503

N- {4- [6-シアノ-7- (ピペリジン-4-イルメトキシ) キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル} -N'- (2-チアゾリル) ウレア

4- {6-シアノ-4- [3-フルオロ-4- (3- (チアゾール-2-イル) ウレイド) フェノキシ] キノリン-7-イルオキシメチル} ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステル (370 mg) より実施例 501の方法により表題化合物 (240 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.45-1.56(2H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.13-2.23(1H, m), 2.45-2.50(2H, m), 2.85-2.98(2H, m), 4.18-4.23(2H, m), 6.64(1H, d, J=5.2 Hz), 7.14-7.19(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.65(1H, s), 8.21-8.28(1H, m), 8.74-8.79(2H, m), 9.06(1H, brs)

出発物質は以下の方法で合成した。

製造例 503-1

4- {6-シアノ-4- [3-フルオロ-4- (3- (チアゾール-2-イル)

ウレイド) フェノキシ] キノリン-7-イルオキシメチル} ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステル

4-[4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノキノリン-7-イルオキシメチル] ピペリジン-1-カーボキシリックアシド tert-ブチル エステルより実施例 495 の中間体合成に記載の方法で合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.18-1.32(2H, m), 1.39(9H, s), 1.73-1.83(2H, m), 2.00-2.10(1H, m), 2.63-2.86(2H, m), 3.95-4.05(2H, m), 4.13-4.20(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.2 Hz), 7.10-7.20(2H, m), 7.36-7.47(2H, m), 7.61(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.77(2H, m)

#### 実施例 504

N-{4-[6-シアノ-7-(1-メチルピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(2-チアゾリル)ウレア

N-{4-[6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(2-チアゾリル)ウレアより実施例 502 に記載の方法で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.30-1.46(2H, m), 1.70-1.93(5H, m), 2.15(3H, s), 2.77-2.85(2H, m), 4.13-4.17(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.2 Hz), 7.12-7.19(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.30(1H, m), 8.73-8.76(2H, m)

#### 実施例 505

N-{4-[6-シアノ-7-(1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ)キノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-N'-(2-チアゾリル)ウレア

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ)キノリン-6-カーボニトリルより実施例 495 の中間体合成に記載の方法で表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.10-1.20(1H, m), 1.43-1.96(5H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.16(3H, s), 2.61-2.67(1H, m), 2.80-2.87(1H, m), 4.15-4.19(2H, m), 6.62(1H, d, J=5.6 Hz), 7.12-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.60(1H, s)

, 8.20-8.26(1H, m), 8.72-8.77(2H, m)

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 505-1

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ)キノリン-6-カーボニトリル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(400mg)にジメチルホルムアミド4ml、3-クロロメチル-1-メチルピペリジン ヒドロクロリド621mg、炭酸カリウム840mgを加え、120℃で3時間攪拌した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物(60mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) 1.10-1.20(1H, m), 1.45-1.95(5H, m), 2.03-2.14(1H, m), 2.14(3H, s), 2.56-2.68(1H, m), 2.78-2.88(1H, m), 4.12-4.18(2H, m), 5.23-5.28(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2 Hz), 6.83-6.89(2H, m), 7.03-7.10(1H, m), 7.56(1H, s), 8.65-8.72(2H, m)

#### 実施例 506

N-(4-[(7-シアノ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-カーボニトリル(180mg)にトルエン(5ml)、アセトニトリル(1.5ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル(0.105ml)を加え、30分間加熱環留した。放冷後に析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄し表記化合物(230mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 4.05(3H, m), 6.66(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.24(2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.48(2H, m), 7.59(2H, d, J=8.8Hz), 7.76(1H, s), 8.54(1H, s), 8.64(1H, d, J=5.2Hz), 8.74(1H, brs), 8.84(1H, brs)

出発物質は以下の4工程で合成した。

製造例 5 0 6 - 16-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-オール

7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン (4.0 g) にトリフルオロ酢酸 (30 ml) とチオアニソール (3 ml) を加えて、70℃で2時間加熱攪拌した。反応溶液を冷却の後に減圧濃縮し、ここに重曹水とメタノールを加え、析出した結晶を濾過した。これをジエチルエーテルで洗浄して表記化合物 4.0 g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) 3.94(3H, s), 6.93(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.42(1H, s), 7.55-7.60(3H, m), 8.40(2H, d,  $J=10\text{Hz}$ ), 8.71(1H, d,  $J=6\text{Hz}$ )

製造例 5 0 6 - 2トリフルオロメタンスルフォニック アシッド 6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-イル エステル

6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-オール (1.0 g) をジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、トリフルオロメタンスルフォニックアシッド 4-ニトロフェニルエステル (640 mg) と炭酸カリウム (1.3 g) を加えて室温で5時間攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (1.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) 4.04(3H, s), 7.01(1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 7.52-7.57(2H, m), 7.80(1H, s), 8.18(1H, s), 8.34-8.39(2H, m), 8.72-8.76(1H, m)

製造例 5 0 6 - 36-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-カーボニトリル

トリフルオロメタンスルフォニック アシッド 6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-イル エステル (500 mg) をジメチルホルムアミド (5 ml) に溶解し、シアン化亜鉛 (260 mg) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0価) (130 mg) を加えて窒素気流下 110℃で2時間加熱攪拌した。水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (300 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 4.03(3H, s), 7.05(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.51 -7.56(2H, m), 7.68(1H, s), 8.34 -8.39(2H, m), 8.62(1H, s), 8.76(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ )

#### 製造例 506-4

4-(4-アミノフェノキシ)-6-メトキシキノリン-7-カーボニトリル

6-メトキシ-4-(4-ニトロフェノキシ)キノリン-7-カーボニトリル (290 mg) を製造例 10 の方法で鉄還元し表記化合物 (180 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 4.05(3H, s), 5.19(2H, s), 6.59(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.66(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.94(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.73(1H, s), 8.51(1H, s), 8.61(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ )

#### 実施例 507

N-(4-[(7-カルバモイル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-[(7-シアノ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (43 mg) をジメチルスルホキシド 1.5 ml に 80°C で溶解し、ここに 5N NaOH 水溶液を加えて 2 時間加熱攪拌した。反応液を 1N HCl で中和の後析出した結晶を濾取した後に、エタノールで洗浄して表記化合物 17 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 4.00(3H, s), 6.58(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.06 -7.14(2H, m), 7.17-7.24(2H, m), 7.45 -7.53(2H, m), 7.55 -7.67(3H, m), 7.70(1H, brs), 7.86(1H, brs), 8.22(1H, s), 8.56(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ )

#### 実施例 508

N-(4-[(7-アミノメチル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア トリフルオロアセテート

N-(4-[(7-シアノ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア (50 mg) より実施例 480 の方法で表記化合物 (52 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 4.01(3H, s), 4.21-4.26(2H, m), 6.66(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.08-7.15(2H, m), 7.23(2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.43 -7.50(2H, m), 7.61(2H,



d, J=8.8Hz), 7.67(1H, s), 8.08(1H, s), 8.63(1H, d, J=5.2Hz), 8.85(1H, brs), 8.95(1H, brs)

#### 実施例 5 0 9

N-(4-[(7-アセチルアミノメチル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア

N-(4-[(7-アミノメチル-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア トリフルオロアセテート (30 mg) を実施例 4 8 1 に記載の方法で表記化合物 (5 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 1.94(3H, s), 3.96(3H, s), 4.37-4.40(2H, m), 6.51(1H, d, J=5.2Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 7.43-7.50(2H, m), 7.50-7.60(3H, m), 7.74(1H, s), 8.39-8.45(1H, m), 8.50(1H, d, J=5.2Hz), 8.80(1H, brs), 8.88(1H, brs)

#### 実施例 5 1 0

4-{4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

4-(4-アミノフェノキシ)フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (28 mg) にトルエン (1 ml)、アセトニトリル (0.5 ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.02 ml) を加え、30分間加熱環留した。放冷後に析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄し表記化合物 (24 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 3.87(3H, s), 6.75(1H, d, J=5.6 Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.21-7.25(2H, m), 7.40(1H, s), 7.43-7.48(2H, m), 7.55-7.60(2H, m), 8.35(1H, d, J=5.6Hz), 8.79(1H, brs), 8.89(1H, brs)

出発物質は以下の5工程で合成した。

#### 製造例 5 1 0-1

5-[(2,2-ジメチル-4,6-ジオキソ-[1.3]ジオキサ-5-イリデンメチル)アミノ]フラン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

ランカスター社製のメチル 5-アミノ-2-フロエイト (4 g) をオルトギ

酸トリエチル (20 ml) とイソプロピルアルコール (20 ml) の混合溶液に加え、さらにメルドラム酸 (4.5 g) を加えて 100°C で一時間加熱攪拌した。放冷の後、析出した結晶を濾取し、これをイソプロピルアルコールで洗浄して表記化合物 (7.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 1.75(6H, s), 3.89(3H, s), 6.04-6.09(1H, m), 7.08-7.12(1H, m), 8.56-8.64(1H, m), 11.4-11.6(1H, m)

#### 製造例 510-2

4-オキソー4, 7-ジヒドロフロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

5-[(2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソー[1.3]ジオキサ-5-イリデンメチル) アミノ] フラン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (4.0 g) をダウサーム A (Dowtherm A) (30 ml) に加えて、200°C で一時間加熱攪拌した。放冷の後、析出した結晶を濾取し、これをジエチルエーテルで洗浄して表記化合物 (2.0 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 3.86(3H, s), 6.77(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.71(1H, s), 8.18(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 11.85(1 H, brs)

#### 製造例 510-22

4-クロロフロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

4-オキソー4, 7-ジヒドロフロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (2.0 g) に塩化チオニル (8.0 ml) とジメチルホルムアミド (0.08 ml) を加え、一時間加熱環留した。放冷の後、減圧下濃縮し析出した結晶を濾取し、これをテトラヒドロフランと酢酸エチルで洗浄して表記化合物 (2.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 3.92(3H, s), 7.66(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.86(1H, s), 8.49(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ )

#### 製造例 510-3

4-(4-ニトロフェキシ)-フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

4-クロロフロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (1.0 g) にN-メチルピロリドン (4.0 ml) とジイソプロピルエチルアミン (1.3 ml)、パラニトロフェノール (822 mg) とを加えて140℃で5時間加熱攪拌した。放冷後に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これをテトラヒドロフランで再結晶し表記化合物 (70 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 3.87(3H, s), 7.04(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.48 -7.53(2H, m), 7.59(1H, s), 8.32 -8.37(2H, m), 8.47(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ )

#### 製造例 510-4

4-(4-アミノフェノキシ)-フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル

の合成

4-(4-ニトロフェノキシ)-フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (70 mg) を製造例10の方法で鉄還元し表記化合物 (55 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 3.86(3H, s), 5.23(2H, brs), 6.64(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.72(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.93(2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.23(1H, s), 8.31(1H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ )

#### 実施例 511

N-(4-フルオロフェノキシ)-N'-[4-(2-ヒドロキシメチル-フロ[2.3-b]ピリジン-4-イルオキシ)フェニール]ウレア

4-{4-[3-(4-フルオロフェニル)ウレイド]フェノキシ}-フロ[2.3-b]ピリジン-2-カーボキシリック アシッド メチル エステル (13 mg) をテトラヒドロフラン (3 ml) に溶解し、ここに水素化ホウ素リチウム (10 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。少量のアセトンを加えた後に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去し、表記化合物 (10 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 4.52(2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 5.52(1H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.38(1H, s), 6.69(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.07 -7.19(4H, m), 7.43 -7.49(2H, m), 7.51

-7.57(2H, m), 8.11(1H, d, J=5.4Hz), 8.11(1H, brs), 8.81(1H, br s)

#### 実施例 5 1 2

N-(4-フルオロフェニル)-N'-[4-(6-フェニルーフロ[2.3-d]  
]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル]ウレア

4-(6-フェニルーフロ[2.3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン (40mg) にトルエン (1ml)、アセトニトリル (0.5ml)、イソシアン酸 4-フルオロフェニル (0.03ml) を加え、30分間加熱環留した。放冷後に析出した結晶を濾取し、トルエンで洗浄し表記化合物 (42mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 7.08-7.15(2H, m), 7.23(2H, d, J=8.4Hz), 7.43-7.57(7H, m), 7.65(1H, s), 7.97(2H, d, J=8.4Hz), 8.50(1H, s), 8.74-8.81(2H, m)

出発原料は以下の4工程で合成した。

#### 製造例 5 1 2-1

6-フェニルーフロ[2.3-d]ピリミジン-4-イルアミン

*J. Heterocyclic Chem.*, **35**, 1313 (1998) に記載の方法で合成した2-アミノ-5-フェニル-3-フロニトリル (1.8g) にホルムアミド (10ml) と無水酢酸2滴を加えて、200℃で2時間加熱攪拌した。放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄し表記化合物 (1.3g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 7.30(1H, s), 7.35-7.41(1H, m), 7.46-7.53(2H, m), 7.74-7.79(2H, m), 8.16(1H, m)

#### 製造例 5 1 2-2

4-(4-ニトロフェノキシ-6-フェニルーフロ[2.3-d]ピリミジン

6-フェニルーフロ[2.3-d]ピリミジン-4-イルアミン (211mg) にジブロモメタン (1.2ml) と亜硝酸イソアミル (1.2ml) を加えて、80℃で30分間加熱攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。ここにジメチルホルムアミド (10ml) とパラニトロベンゼン (222mg) と炭酸カリウム (414mg) を加えて、80℃

で1時間加熱攪拌した。この反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物(150mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) 7.43-7.67(5H, m), 7.76(1H, s), 7.98-8.03(2H, m), 8.34-8.39(2H, m), 8.56(1H, s)

#### 製造例 5 1 2 - 3

4 - (6 - フェニール - フロ [2.3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニルアミン

4 - (4 - ニトロフェノキシー - 6 - フェニール - フロ [2.3 - d] ピリミジン (150mg) を製造例 6 の方法で鉄還元し表記化合物 (50mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  5.10(2H, brs), 6.59-6.63(2H, m), 6.91-6.96(2H, m), 7.42-7.56(4H, m), 7.91-7.95(2H, m), 8.47(1H, s)

#### 実施例 5 1 3

6 - カルボキシー - 7 - メトキシー - 4 - (インドール - 5 - イルオキシ) キノリン

6 - メトキシカルボニル - 7 - メトキシー - 4 - (インドール - 5 - イルオキシ) キノリン (400mg) をテトラヒドロフラン (5ml) に溶解し、ここに 1.5 規定水酸化リチウム水溶液 (2.5ml) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。この反応溶液を 1 規定塩酸水溶液で pH 4 とし、析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し、表記化合物 (280mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$   $\delta$  (ppm) 3.94(3H, s), 6.37(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.43-6.47(1H, m), 6.95-7.01(1H, m), 7.40-7.55(4H, m), 8.55-8.61(2H, m), 11.3(1H, brs)

中間体を以下のように合成した。

#### 製造例 5 1 3 - 1

6 - メトキシカルボニル - 7 - メトキシー - 4 - (インドール - 5 - イルオキシ) キノリン

メチル 4 - クロロ - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシレート (W00050405, P. 34, 8.5g, 33.77mmol)、5 - ヒドロキシインドール (7g)、ジイソプロピルエチルアミン (8.9ml、N - メチルピロリドン (8.9ml) を混合し、130℃で5時間、ついで150℃で8時間加熱攪

拌した。放冷後の溶液をシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラム（ヘキサンー酢酸エチル系）で生成した。得られた黄色油状物にエタノール、ジエチルエーテル、ヘキサンを加え、放置すると結晶析出した。これを濾取、ジエチルエーテル、ヘキサンで洗浄、吸引乾燥し、淡黄色結晶（3.506 g, 10.06 mmol, 29.80%）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 3.86 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.38 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.46 (1H, s), 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.44-7.52 (4H, m), 8.60-8.65 (2H, m), 11.29 (1H, s)

#### 実施例 5 1 4

#### 6-(2-メトキシエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン（100 mg）をジメチルホルムアミド（4.0 ml）に溶解し、メトキシエチルアミン（0.04 ml）、トリエチルアミン（0.08 ml）、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（198 mg）とを加えて室温で5時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物（86 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 3.29(3H, s), 3.46-3.49(4H, m), 4.02(3H, s), 6.37(1H, d, J=5.2Hz), 6.45-6.47(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.41-7.54(4H, m), 8.42-8.45(1H, m), 8.59(1H, d, J=5.2Hz), 8.68(1H, s), 11.3(1H, brs).

#### 実施例 5 1 5

#### 6-(2-メトキシエチルカルボニル)-7-メトキシ-4-(1-エチルカルバモイル-インドール-5-イルオキシ)キノリン

60%水素化ナトリウム（10 mg）をジメチルホルムアミド（1 ml）に加え、室温で攪拌し、ここに6-(2-メトキシエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン（10 mg）を加え、さら

に 15 分間攪拌した。ここにエチルカルバミン酸 フェニルエステル (43 mg) を加えて 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄の後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。これを酢酸エチルで再結晶し表記化合物 (27 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 1.18(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.27-3.29(5H, m), 3.47-3.49(4H, m), 4.02(3H, s), 6.42(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.70(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.15-7.20(1H, m), 7.50-7.52(2H, m), 7.93(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.20-8.50(3H, m), 8.61(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.67(1H, s)

#### 実施例 5 1 6

6-(2-メトキシエチルカルボニル)-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-(2-メトキシエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 5 と同様の手順で 2-フルオロエチルカルバミン酸フェニルエステルを用い表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 3.24(3H, s), 3.45-3.67(6H, m), 4.02(3H, s), 4.50-4.68(2H, m), 6.43(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.72(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.16-7.21(1H, m), 7.50-7.54(2H, m), 7.98(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.35(1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.42-8.53(2H, m), 8.61(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.76(1H, s)

#### 実施例 5 1 7

6-(2-フルオロエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 4 と同様の手順で 2-フルオロエチルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 3.53-3.71(2H, m), 4.02(3H, s), 4.48-4.63(2H, m), 6.37(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.45-6.47(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.42-7.46(2H, m), 7.48-7.53(2H, m), 8.57-8.63(2H, m), 8.66(1H, s), 11.6(1H, brs)

#### 実施例 5 1 8

6-(2-フルオロエチルカルボニル)-7-メトキシ-4-((1-エチルカル

バモイル) インドール-5-イルオキシ) キノリン

6-(2-フルオロエチルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例515の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 1.18(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.27-3.32(2H, m), 3.56-3.68(2H, m), 4.02(3H, s), 4.47-4.65(2H, m), 6.42(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.70(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.20(1H, m), 7.50-7.52(2H, m), 7.93(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 8.22-8.27(1H, m), 8.34(1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.57-8.66(3H, m).

実施例5196-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例514と同様の手順でメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 6.38(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.44-6.48(1H, m), 6.95-7.00(1H, m), 7.40-7.54(4H, m), 8.49(1H, s), 8.59(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 11.29(1H, brs), 11.45(1H, brs)

実施例5206-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-((1-エチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンより実施例515の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 1.16(3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.27-3.30(2H, m), 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 6.43(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.70(1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.15-7.20(1H, m), 7.45-7.53(2H, m), 7.93(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.21-8.26(1H, m), 8.35(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.48(1H, s), 8.61(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 11.45(1H, brs)

実施例5216-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-((1-シクロプロピルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)



シ) キノリンよりシクロプロピルカルバミン酸 フェニルエステルを用い、実施例 5 1 5 の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 0.58-0.65(2H, m), 0.70-0.77(2H, m), 2.73-2.82(1H, m), 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 6.42(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.68(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.15-7.20(1H, m), 7.47-7.52(2H, m), 7.89(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.28-8.36(2H, m), 8.48(1H, s), 8.61(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 11.44(1H, brs)

#### 実施例 5 2 2

6-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンから実施例 5 1 4 と同様の手順で 2-アミノピリジンを用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 4.08(3H, s), 6.39-6.48(2H, m), 6.97-7.02(1H, m), 7.15-7.20(1H, m), 7.43-7.60(4H, m), 7.83-7.89(1H, m), 8.25-8.38(2H, m), 8.60-8.80(2H, m), 10.70(1H, brs), 11.30(1H, brs)

#### 実施例 5 2 3

6-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-メトキシ-4-((1-エチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ)キノリン

6-(ピリジン-2-イルカルバモイル)-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ)キノリンより実施例 5 1 5 の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 1.18(3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.27-3.30(2H, m), 4.10(3H, s), 6.46(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.71(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.15-7.21(2H, m), 7.53(1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.60(1H, s), 7.83-7.89(1H, m), 7.93(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.22-8.38(4H, m), 8.65(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.76(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 10.70(1H, brs)

#### 実施例 5 2 4

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-(インドール-5-イルオキシ

) キノリンから実施例 5 1 5 と同様にして 2-フルオロエチルカルバミン酸フェニルエステルを用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 3.50-3.68(2H, m), 3.84(3H, s), 3.97(3H, s), 4.48-4.70(2H, m), 6.42(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.72(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.17-7.22(1H, m), 7.45-7.56(2H, m), 7.98(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.35(1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.46-8.53(1H, m), 8.58-8.64(2H, m)

#### 実施例 5 2 5

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-メトキシカルボニル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリンより実施例 5 1 3 と同様の手順で 2-フェニルカルバミン酸フェニルエステルを用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 3.50-3.70(2H, m), 3.94(3H, s), 4.48-4.70(2H, m), 6.42(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.72(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.18-7.22(1H, m), 7.42-7.55(2H, m), 7.98(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.35(1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.46-8.52(1H, m), 8.54-8.64(2H, m)

#### 実施例 5 2 6

6-メトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリンより実施例 5 1 4 と同様の手順でメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 3.53-3.66(2H, m), 3.73(3H, s), 3.98(3H, s), 4.50-4.68(2H, m), 6.43(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.73(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.15-7.21(1H, m), 7.47-7.54(2H, m), 7.98(1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 8.35(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.46-8.53(2H, m), 8.61(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 11.5(1H, brs)

#### 実施例 5 2 7

6-イソプトキシカルバモイル-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリン

6-カルボキシ-7-メトキシ-4-[1-(2-フルオロエチルカルバモイル)インドール-5-イルオキシ]キノリンより実施例514と同様の手順でオ-イソブチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm})$  0.93(6H, d), 1.90-2.00(1H, m), 3.52-3.67(2H, m), 3.70(2H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 3.97(3H, s), 4.50-4.69(2H, m), 6.43(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.73(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.21(1H, m), 7.47-7.54(2H, m), 7.98(1H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 8.35(1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.41(1H, s), 8.45-8.55(1H, m), 8.61(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 11.84(1H, brs)

#### 実施例528

$N$ -[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ]フェニル]- $N'$ -(2-チアゾリル)ウレア

$N$ -(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)- $N'$ -(チアゾール-2-イル)ウレアより実施例495に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm})$  1.60-1.70(4H, m), 2.40-2.75(6H, m), 3.95-4.05(1H, m), 4.20(1H, dd,  $J=10, 6.0\text{Hz}$ ), 4.31(1H, dd,  $J=10, 4\text{Hz}$ ), 5.02(1H, brs), 6.62(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.10-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.62(1H, s), 8.20-8.26(1H, m), 8.71-8.76(2H, m), 9.05(1H, brs)

#### 実施例529

$N$ -[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ]フェニル]- $N'$ -(2-チアゾリル)ウレア

$N$ -(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-フルオロフェニル)- $N'$ -(チアゾール-2-イル)ウレアより実施例496に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta (\text{ppm})$  1.30-1.55(6H, m), 2.32-2.55(6H, m), 3.97-4.16(1H, m), 4.20(1H, dd,  $J=10, 6\text{Hz}$ ), 4.30(1H, dd,  $J=10, 4.0\text{Hz}$ ), 4.44(1H, brs), 6.62(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.11-7.21(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.64(1H, s),

8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.76(2H, m)

### 実施例 5 3 0

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-[(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル]-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-フルオロ-4-[(6-シアノ-7-[(2R)-(オキシラン-2-イル)メトキシ]-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-シクロプロピルウレアより実施例 4 9 2 に記載の方法で表記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) 0.37-0.44(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 1.63-1.75(4H, m), 2.45-2.60(6H, m), 2.65-2.77(1H, m), 3.98-4.08(1H, m), 4.22(1H, d, J=10, 5.2Hz), 4.31(1H, dd, J=10, 3.6Hz), 5.04(1H, brs), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.82-6.85(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.63(1H, s), 8.20-8.28(2H, m), 8.72-8.76(2H, m)

出発物質は以下の 2 工程で合成した。

### 製造例 5 3 0-1

[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-[(2R)-(オキシラン-2-イル)メトキシ]-4-キノリル]オキシ)フェニル]カーバミックアシド フェニルエステル

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-6-カーボニトリルより製造例 1 4 1-1 に記載の方法で合成した。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm) 2.90-3.01(2H, m), 3.44-3.55(1H, m), 4.21-4.28(1H, m), 4.47-4.54(1H, m), 6.53(1H, d, J=5.2Hz), 7.00-7.06(2H, m), 7.19-7.30(4H, m), 7.40-7.46(2H, m), 7.48-7.53(1H, m), 8.27(1H, brs), 8.65-8.73(2H, m)

### 製造例 5 3 0-2

N-(2-フルオロ-4-[(6-シアノ-7-[(2R)-(オキシラン-2-イル)メトキシ]-4-キノリル)オキシ]フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.04 ml) をジメチルスルホキサイド (3 ml) に加え、ここに [2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル]カーバミックアシド フェニルエステル (212 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (150 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.37-0.44(2H, m), 0.61-0.69(2H, m), 2.50-2.60(1H, m), 2.78-2.79(2H, m), 3.45-3.50(1H, m), 4.20(1H, dd, J=12, 6.0Hz), 4.73(1H, dd, J=12, 2.4Hz), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.82-6.85(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.63(1H, s), 8.20-8.28(2H, m), 8.72-8.78(2H, m)

#### 実施例 5 3 1

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([(2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル]-N'-シクロプロピルウレア

N-(2-フルオロ-4-[(6-シアノ-7-[(2R)-(オキシラン-2-イル)メトキシ]-4-キノリル]オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレアより実施例 4 9 6 に記載の方法で表記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 1.33-1.54(6H, m), 2.30-2.70(7H, m), 4.00-4.09(1H, m), 4.21(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.2Hz), 4.95(1H, d, J=4.4Hz), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.83-6.85(1H, m), 7.08-7.13(1H, m), 7.32-7.38(1H, m), 7.64(1H, s), 8.20-8.28(2H, m), 8.72-8.78(2H, m)

#### 実施例 5 3 2

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル]-N'-(2-チアゾリル)ウレア

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニルアミンより実施例 4 9 5 に記載の

方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 1.30-1.53(6H, m), 1.92-2.00(2H, m), 2.30-2.50(6H, m), 4.28-4.35(2H, m), 6.62(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.12-7.20(2H, m), 7.36-7.47(2H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.28(1H, m), 8.72-8.77(2H, m).

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 5 3 2 - 1

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニルアミン

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(200 mg)にジメチルホルムアミド(4 ml)、1-(3-クロロプロピルピペリジン)塩酸塩(268 mg)、炭酸カリウム(374 mg)を加え、60℃で8時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物(80 mg)を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm) 1.38-1.64(6H, m), 2.07-2.18(2H, m), 2.37-2.48(6H, m), 3.79(2H, brs), 4.24-4.34(2H, m), 6.47(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.77-6.92(3H, m), 7.46(1H, s), 8.63-8.67(2H, m)

#### 実施例 5 3 3

N-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル]-N'-(2-チアゾリル)ウレア

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニルアミンより実施例 4 9 5 に記載の方法で表記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 1.65-1.72(4H, m), 1.94-2.02(2H, m), 2.40-2.50(4H, m), 2.56-2.62(2H, m), 4.30-4.36(2H, m), 6.63(1H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 7.13-7.20(2H, m), 7.37-7.47(2H, m), 7.60(1H, s), 8.20-8.27(1H, m), 8.72-8.76(2H, m)

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 5 3 3 - 1

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピロリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニルアミン

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(300mg)にジメチルホルムアミド(4ml)、1-(3-クロロプロピルピロリジン)塩酸塩(376mg)、炭酸カリウム(553mg)を加え、60℃で8時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた阻成生物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、表記化合物(200mg)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm) δ(ppm) 1.62-1.72(4H, m), 1.93-2.03(2H, m), 2.40-2.49(4H, m), 2.55-2.61(2H, m), 4.28-4.35(2H, m), 5.22-5.25(2H, m), 6.51(1H, d, J=4.8Hz), 6.82-6.90(2H, m), 7.06-7.12(1H, m) 7.56(1H, s), 8.68-8.72(2H, m)

#### 実施例 5 3 4

N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン(44.5mg, 0.109mmol)とフェニル イソシアネートから実施例 1 1 と同様な手法により、表記化合物(19.8mg, 0.038mmol, 34.5%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ(ppm): 1.69 (4H, m), 2.59 (4H, m), 2.91 (2H, t, J=5.6Hz), 4.38 (2H, t, J=5.6Hz), 6.66 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97-7.01 (2H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 7.41 (2H, d, J=7.2Hz), 7.60-7.63 (2H, m), 8.20 (1H, m), 8.51 (1H, s), 8.74-8.76 (2H, m), 9.53 (1H, d, J=4.4Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 5 3 4 - 1

7-(ベンジルオキシ)-4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-6-シ

アノキノリン

7- (ベンジルオキシ) -4-クロロ-6-シアノキノリン(5.462g, 18.53mmol)と4-クロロ-3-ニトロフェノールから製造例11と同様な手法により、表記化合物(4.794g, 11.10mmol, 59.9%)を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.74 (2H, s), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.34-7.55 (6H, m), 7.58 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=8.8Hz), 7.76 (1H, d, J=2.8Hz), 8.64 (1H, s), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例534-24- (4-クロロ-3-ニトロフェノキシ) -6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン

7- (ベンジルオキシ) -4- (4-クロロ-3-ニトロフェノキシ) -6-シアノキノリン(1.00g, 2.32mmol)から実施例83と同様な手法により、表記化合物(743mg, 2.17mmol, 93.9%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.73 (1H, d, J=5.2Hz), 7.45 (1H, s), 7.69 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, d, J=2.8Hz), 8.67 (1H, s), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 11.71 (1H, br).

製造例534-34- (3-アミノ-4-クロロフェノキシ) -6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン

4- (4-クロロ-3-ニトロフェノキシ) -6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン(743mg, 2.17mmol)から製造例6と同様な手法により、表記化合物(464mg, 1.49mmol, 68.5%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.62-5.65 (2H, m), 6.43 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.63 (1H, d, J=2.8Hz), 7.30 (1H, d, J=8.8Hz), 7.41 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

製造例534-44- (3-アミノ-4-クロロフェノキシ) -6-シアノ-7- (2- (1-ピロリジノ) エトキシ) キノリン

4- (3-アミノ-4-クロロフェノキシ) -6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン



ノリン(200mg, 0.642mmol)と1-(2-クロロエチル)ピロリジン ヒドロクロリドから実施例7と同様な手法により、表記化合物(143mg, 0.350mmol, 54.5%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.84 (4H, m), 2.74 (4H, m), 3.08 (2H, t, J=5.6Hz), 4.20-4.24 (2H, m), 4.37 (2H, t, J=5.6Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.59 (1H, d, J=2.8Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8Hz), 7.46 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 5 3 5

N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン(46.6mg, 0.114mmol)とフェニル N-(1,3-チアゾール-2-イル)カルバメートから実施例131と同様な手法により、表記化合物(5.7mg, 0.011mmol, 9.35%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.69 (4H, m), 2.61 (4H, m), 2.93 (2H, m), 4.39 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.13-7.14 (2H, m), 7.38-7.40 (2H, m), 7.63 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 8.19 (1H, d, J=3.2Hz), 8.75 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s).

#### 実施例 5 3 6

N-(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シクロプロピルウレア

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-(2-(1-ピロリジノ)エトキシ)キノリン(47.9mg, 0.117mmol)をジメチルホルムアミド(1ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン(0.019ml, 0.234mmol)、フェニル クロロフォルメート(0.030ml, 0.234mmol)を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン(0.1ml)を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから析出させた結晶をろ取し、通風乾燥することにより表記化合

物 (12.6mg, 0.026mmol, 21.9%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.70 (4H, m), 2.49-2.53 (1H, m), 2.60 (4H, m), 2.91 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 6.93 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.33 (1H, d, J=2.8Hz), 7.57 (1H, d, J=8.8Hz), 7.64 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=2.8Hz), 8.75-8.77 (2H, m).

### 実施例 5 3 7

N—(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'-シクロプロピルウレア

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N—(2-クロロ-5-((6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)カルバメート (107mg, 0.191mmol) とシクロプロピルアミンから表記化合物 (20.7mg, 0.040mmol, 20.7%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.40 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.69 (4H, m), 2.49-2.68 (6H, m), 2.72 (1H, m), 4.03 (1H, m), 4.23 (1H, dd, J=5.6, 10.4Hz), 4.33 (1H, dd, J=4.4, 10.4Hz), 5.03 (1H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 7.33 (1H, m), 7.56-7.93 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, d, J=2.8Hz), 8.71-8.77 (2H, m).

出発物質は以下の方法で合成した。

### 製造例 5 3 7-1

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシキノリン

4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (264mg, 0.847mmol) と (2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (201mg, 0.547mmol, 64.6%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.93 (1H, dd, J=2.4, 4.8Hz), 2.98 (1H, d

d, J=4.0, 4.8Hz), 3.50 (1H, m), 4.21 -4.24 (3H, m), 4.50 (1H, dd, J=3.2, 11.2Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 6.59 (1H, d, J=2.8Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 製造例 5 3 7—2

4—(3—アミノ—4—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン

4—(3—アミノ—4—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—((2 R)オキシラン—2—イル)メトキシキノリン(201mg, 0.547mmol)を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ピロリジン(0.456ml)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(235mg, 0.535mmol, 98.0%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.82 (4H, m), 2.59 (2H, m), 2.65 (1H, dd, J=4.0, 12.0Hz), 2.74 (2H, m), 2.94 (1H, dd, J=5.2, 12.0Hz), 4.19 -4.27 (5H, m), 6.50 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.55 (1H, d, J=5.2Hz), 6.59 (1H, d, J=2.8Hz), 7.33 (1H, d, J=8.8Hz), 7.50 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 製造例 5 3 7—3

フェニル N—(2—クロロ—5—((6—シアノ—7—((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロポキシ—4—キノリル)オキシ)フェニル)カルバメート

4—(3—アミノ—4—クロロフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロピル)オキシ)キノリン(235mg, 0.535mmol)から製造例 1 7と同様な手法により、表記化合物(107mg, 0.191mmol, 35.7%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.20 (4H, m), 3.39-3.48 (5H, m), 4.11 (1H, m), 4.25 (1H, m), 4.44 (1H, dd, J=4.8, 9.2Hz), 4.67 (1H, m), 6.50 (1H

, m), 6.57-6.60 (2H, m), 6.91 (1H, m), 7.17-7.49 (6H, m), 8.17 (1H, s), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, d, J=5.6Hz).

### 実施例 5 3 8

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様な手法により、N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (72mg, 0.2mmol) と 4-フルオロフェニル イソシアネートから表記化合物 (77.6mg, 0.157mmol, 77.9%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.82 (3H, d, J=4.4Hz), 4.01 (3H, s), 6.62 (1H, d, J=5.2Hz), 6.96 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.10 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.8Hz), 8.15 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=4.4Hz), 8.47 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 9.56 (1H, s).

出発物質は以下の方法で合成した。

### 製造例 5 3 8-1

メチル 4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

メチル 4-クロロ-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (2.517g, 10.0mmol) と 4-クロロ-3-ニトロフェノールから製造例 1 1 と同様な手法により、表記化合物 (2.114g, 5.44mmol, 54.4%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.38 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=8.8Hz), 7.75 (1H, d, J=2.8Hz), 8.70 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=8.8Hz).

### 製造例 5 3 8-2

4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(4-クロロ-3-ニトロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.00g, 2.57mmol) にメタノール (30ml)、2 規定水酸化

ナトリウム水溶液(10ml)を加え、60℃にて1時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、2規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した淡褐色結晶をろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥し、表記化合物(897mg, 2.39mmol, 93.1%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.97 (3H, s), 6.76 (1H, d, J=5.2Hz), 7.53 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.16 (1H, d, J=2.8Hz), 8.49 (1H, s), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 13.13 (1H, br).

#### 製造例 5 3 8 - 3

#### N 6 - メチル - 4 - ( 4 - クロロ - 3 - ニトロフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 4 - クロロ - 3 - ニトロフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド(897mg, 2.39mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液(2.0ml), トリエチルアミン(1.0ml), ( 1 H - 1 , 2 , 3 - ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート(1.27g, 2.87mmol)を順次室温にて加えた後、4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (928mg, 定量的) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.82 (3H, d, J=4.4Hz), 4.01 (3H, s), 6.77 (1H, d, J=5.2Hz), 7.54 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.13 (1H, d, J=2.8Hz), 8.35 (1H, d, J=4.4Hz), 8.53 (1H, s), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 製造例 5 3 8 - 4

#### N 6 - メチル - 4 - ( 3 - アミノ - 4 - クロロフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - メチル - 4 - ( 4 - クロロ - 3 - ニトロフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド(928mg, 2.39mmol)から製造例 6 と同様な手法により、表記化合物 (614mg, 1.72mmol, 71.7%) を淡灰色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.08 (3H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 4.12 (3H, s), 4.17-4.21 (2H, m), 6.49-6.54 (2H, m), 6.59 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51 (1H, s), 7.86 (1H, br), 8.64 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.23 (1H, s).

#### 実施例 5 3 9

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-(((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 3 1 と同様な手法により、N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (143mg, 0.4mmol) とフェニル N-(1,3-チアゾール-2-イル)カルバメートから表記化合物 (170.4mg, 0.352mmol, 88.0%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.82 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.01 (3H, s), 6.62 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.03 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=3.6\text{Hz}$ ), 7.52 (1H, s), 7.64 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 8.35 (1H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.55 (1H, s), 8.68 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 11.30 (1H, br).

#### 実施例 5 4 0

N 6-メチル-4-(4-クロロ-3-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-アミノ-4-クロロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (179mg, 0.50mmol) をジメチルホルムアミド (2ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、ピリジン (0.061ml, 0.75mmol)、フェニル クロロフォルメート (0.094ml, 0.75mmol) を室温にて滴下し、1時間攪拌した。シクロプロピルアミン (0.2ml) を滴下し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから析出させた結晶をろ取し、通風乾燥することにより表記化合物 (163.9mg, 0.372mmol, 74.3%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.39 (2H, m), 0.62 (2H, m), 2.49-2.53

(1H, m), 2.83 (3H, d, J=4.8Hz), 4.02 (3H, s), 6.60 (1H, d, J=5.2Hz), 6.90 (1H, dd, J=3.2, 8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 -7.56 (2H, m), 8.07 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=3.2Hz), 8.37 (1H, d, J=4.8Hz), 8.54 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 5 4 1

N 6 -メチル-4 - (4 -クロロ-3 - (((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7 -メトキシ-6 -キノリンカルボキサミド

N 6 -メチル-4 - (3 -アミノ-4 -クロロフェノキシ) -7 -メトキシ-6 -キノリンカルボキサミド(108mg, 0.30mmol)から実施例 5 4 0 と同様な手法により、表記化合物 (71.9mg, 0.173mmol, 57.4%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.60 (3H, d, J=4.4Hz), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 4.00 (3H, s), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 6.87 (1H, dd, J=2.8, 8.4Hz), 7.14 (1H, t, J=7.6Hz), 7.50 -7.54 (2H, m), 8.13 (1H, d, J=2.8Hz), 8.19 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=4.4Hz), 8.53 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 5 4 2

N 6 -メチル-4 - (4 -クロロ-3 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) -7 -メトキシ-6 -キノリンカルボキサミド

N 6 -メチル-4 - (3 -アミノ-4 -クロロフェノキシ) -7 -メトキシ-6 -キノリンカルボキサミド(107mg, 0.30mmol)から実施例 5 4 0 と同様な手法により、表記化合物 (90.6mg, 0.211mmol, 70.6%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.02 (3H, t, J=7.2Hz), 2.81 (3H, t, J=4.4Hz), 3.06 (2H, m), 4.00 (3H, s), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 6.87 (1H, dd, J=3.2, 8.8Hz), 7.13 (1H, m), 7.50 -7.54 (2H, m), 8.14 -8.15 (2H, m), 8.35 (1H, d, J=4.4Hz), 8.53 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 5 4 3

N - (2 -クロロ-4 - (6 -シアノ-7 - (((2 R) オキシラン-2 -イルメトキシ) -4 -キノリル) オキシ) フェニル) -N ' -シクロプロピルウレア

N - (4 - (6 -シアノ-7 -ヒドロキシ-4 -キノリル) オキシ-2 -クロロフェニル) -N ' -シクロプロピルウレア(873mg, 2.21mmol) と (2 R) オキシ

ラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネートから、実施例 7と同様の手法により表記化合物 (663mg, 1.47mmol, 66.5%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.83 (1H, m), 2.93 (1H, m), 3.48 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=6.4, 12.0Hz), 4.72 (1H, m), 6.61 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.27 (1H, dd, J=2.4, 9.2Hz), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.65 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.29 (1H, dd, J=4.0, 9.2Hz), 8.75 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

#### 実施例 5 4 4

N—(2—クロロ—4—((6—シアノ—7—(((2 R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピペリジノ) プロピル) オキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—シクロプロピルウレア

N—(2—クロロ—4—(6—シアノ—7—(((2 R) オキシラン—2—イルメトキシ)—4—キノリル) オキシ) フェニル)—N'—シクロプロピルウレア (113mg, 0.25mmol) に対してテトラヒドロフラン (2.5ml)、ピペリジン (0.25ml) を加えて室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (57.7mg, 0.108mmol, 43.1%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.35 (2H, m), 1.48 (4H, m), 2.34-2.51 (6H, m), 2.56 (1H, m), 4.02 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=6.0, 10.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=3.6, 10.4Hz), 4.93 (1H, d, J=4.0Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.62 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71-8.73 (2H, m).

#### 実施例 5 4 5

N 6—メチル—4—(4—(((4—フルオロアニリノ) カルボニル) (メチル) アミノ) フェノキシ)—7—メトキシ—6—キノリンカルボキサミド



実施例 4 3 5 と同様な手法により、4-（4-（（（4-フルオロアニリノ）カルボニル）（メチル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(115mg, 0.25mmol) と 40%メチルアミン-メタノール溶液から表記化合物 (89.4mg, 0.188mmol, 75.6%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.83 (3H, d, J=4.8Hz), 3.28 (3H, s), 4.01 (3H, s), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.08 (2H, m), 7.32 (2H, m), 7.42 -7.48 (4H, m), 7.51 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.35 (1H, d, J=4.8Hz), 8.60 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 5 4 6

N 6-エチル-4-（4-（（（4-フルオロアニリノ）カルボニル）（メチル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 4 3 5 と同様な手法により、4-（4-（（（4-フルオロアニリノ）カルボニル）（メチル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(115mg, 0.25mmol) と 2.0 Mエチルアミン-テトラヒドロフラン溶液から表記化合物 (87.0mg, 0.178mmol, 71.5%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.13 (3H, t, J=7.2Hz), 3.28 (3H, s), 3.28-3.36 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 7.06 (2H, m), 7.31 (2H, m), 7.42-7.48 (4H, m), 7.51 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.39 (1H, t, J=5.2Hz), 8.55 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 5 4 7

N 6-（2-（1-ピロリジノ）エチル）-4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド(43mg, 0.10mmol) と 1-（2-アミノエチル）ピロリジンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (42.9mg, 0.082mmol, 81.9%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.70 (4H, m), 2.48-2.61 (7H, m), 3.43 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz)

, 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=2.4, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.4Hz), 7.51 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 5 4 8

N 6 - ( 2 - ( 1 - ピペリジノ ) エチル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 1 - ( 2 - アミノエチル ) ピペリジンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (44.6mg, 0.083mmol, 82.9%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.51 (4H, m), 2.39 (4H, m), 2.43 - 2.49 (2H, m), 2.56 (1H, m), 3.39 (2H, m), 4.05 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.48 (1H, m), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.70 (1H, s).

#### 実施例 5 4 9

N 6 - ( 2 - プロピル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) と 2 - プロピルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (15.2mg, 0.032mmol, 32.4%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.17 (6H, d, J=6.8Hz), 2.56 (1H, m), 3.99 (3H, s), 4.08 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.15 (1H, d, J=8.0Hz), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 5 0

N 6 - シクロペンチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カ  
ルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( シクロプロピルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (43mg, 0.10mmol) とシクロペンチルアミンから、実施例 4 3 8 と同様な手法により表記化合物 (34.3mg, 0.069mmol, 69.3%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.53 (4H, m), 1.67 (2H, m), 1.89 (2H, m), 2.56 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.23 (1H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, s), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.23 - 8.27 (2H, m), 8.41 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 5 5 1

N - ( 4 - ( 6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - N' - フェ  
ニルウレア

6 - ( 4 - アミノフェノキシ ) ピリミジン - 4 - イルアミン (88.9 mg, 0.440 mmol) 及びフェニルイソシアネート (52.4 mg, 0.440 mmol) をジメチルホルムアミド (2 ml) 中、室温にて 3 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (98.0 mg, 0.305 mmol, 69 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.66 (1H, s), 6.81 (2H, br s), 6.94 - 6.99 (1H, m), 7.03 - 7.08 (2H, m), 7.25 - 7.32 (2H, m), 7.43 - 7.52 (4H, m), 8.07 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.80 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

製造例 5 5 1 - 1

4 - クロロ - 6 - ( 4 - ニトロフェノキシ ) ピリミジン

2, 4 - ジクロロピリミジン (2.98 g, 20.0 mmol)、4 - ニトロフェノール (2

.78 g, 20.0 mmol)、及び炭酸カリウム (4.15 g, 30.0 mmol) をジメチルホルムアミド (20 ml) 中、室温にて 15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 4) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (3.89 g, 15.5 mmol, 77 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.08 (1H, d,  $J = 0.6$  Hz), 7.32 -7.37 (2H, m), 8.32-8.37 (2H, m), 8.60 (1H, d,  $J = 0.6$  Hz).

#### 製造例 5 5 1 - 2

##### 6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリミジン - 4 - イルアミン

4 - クロロ - 6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリミジン (1.04 g, 4.00 mmol) をアンモニア - エタノール溶液 (14%, 10 ml) 中、オートクレープを用い、110°C にて 15 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N - 水酸化ナトリウム水溶液、水、及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 1 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (306 mg, 1.32 mmol, 33 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 5.00 (2H, br s), 6.03 (1H, s), 7.25 -7.32 (2H, m), 8.26 -8.33 (3H, m).

#### 製造例 5 5 1 - 3

##### 6 - (4 - アミノフェノキシ) ピリミジン - 4 - イルアミン

6 - (4 - ニトロフェノキシ) ピリミジン - 4 - イルアミン (306 mg, 1.32 mmol)、鉄粉 (369 mg, 6.60 mmol) 及び塩化アンモニウム (706 mg, 13.2 mmol) をエタノール (20 ml) - 水 (5 ml) の混合溶媒に懸濁させ、80°C にて 20 分間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を濃縮し、表記化合物 (266 mg, 1.32 mmol, 100 %) を淡黄色結晶とし

て得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.05 (2H, br s), 5.55 (1H, s), 6.57 -6.62 (2H, m), 6.73 (2H, br s), 6.77 -6.82 (2H, m), 8.04 (1H, s).

#### 実施例 5 5 2

N - ( 6 - ( 4 - ( 3 - フェニルウレイド ) フェノキシ ) ピリミジン - 4 - イル ) アセタミド

N - ( 4 - ( 6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - N' - フェニルウレア (60.0 mg, 0.187 mmol) を無水酢酸 (1 ml) - ピリジン (1 ml) の混合溶媒中、60°Cにて 18 時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、水に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水、メタノールで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (35.0 mg, 0.096 mmol, 52 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.11 (3H, s), 6.94 -7.00 (1H, m), 7.10 -7.15 (2H, m), 7.25 -7.31 (2H, m), 7.44 -7.54 (5H, m), 8.49 (1H, d,  $J = 0.4$  Hz), 8.72 (1H, s), 8.80 (1H, s), 10.94 (1H, s).

#### 実施例 5 5 3

N - ( 4 - ( 6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア

6 - ( 4 - アミノフェノキシ ) ピリミジン - 4 - イルアミン (88.9 mg, 0.440 mmol) 及び 4 - フルオロフェニルイソシアネート (60.3 mg, 0.440 mmol) から、実施例 5 5 1 と同様の手法により、表記化合物 (100 mg, 0.295 mmol, 65 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.66 (1H, d,  $J = 0.6$  Hz), 6.81 (2H, br s), 7.04 -7.15 (4H, m), 7.44 -7.52 (4H, m), 8.07 (1H, d,  $J = 0.6$  Hz), 8.84 (1H, s), 8.85 (1H, s).

#### 実施例 5 5 4

N - ( 6 - ( 4 - ( 3 - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレイド ) フェノキシ ) ピリミジン - 4 - イル ) アセタミド

N - ( 4 - ( 6 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニルウレア ) (60.0 mg, 0.176 mmol) から、実施例 5 5 2 と同

様の手法により、表記化合物 (56 mg, 0.147 mmol, 79 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.11 (3H, s), 7.09-7.16 (4H, m), 7.44-7.54 (5H, m), 8.49 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.83 (1H, s), 10.94 (1H, s).

#### 実施例 5 5 5

N- (4- (6-アミノピリミジン-4-イルオキシ) フェニル) -N' - (3-メチルスルホニルフェニル) ウレア

6- (4-アミノフェノキシ) ピリミジン-4-イルアミン (88.9 mg, 0.440 mmol) 及び (3-メチルスルホニルフェニル) カルバミン酸フェニルエステル (128 mg, 0.440 mmol) をジメチルスルホキシド (2 ml) 中、85°Cにて 18 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (75.0 mg, 0.188 mmol, 43 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.20 (3H, s), 5.67 (1H, s), 6.82 (2H, br s), 7.04-7.12 (2H, m), 7.44-7.59 (4H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.16-8.19 (1H, m), 8.92 (1H, br s), 9.19 (1H, br s).

#### 実施例 5 5 6

N- (6- (4- (3- (3-メチルスルホニルフェニル) ウレイド) フェノキシ) ピリミジン-4-イル) アセタミド

N- (4- (6-アミノピリミジン-4-イルオキシ) フェニル) -N' - (3-メチルスルホニルフェニル) ウレア (50.0 mg, 0.125 mmol) から、実施例 5 5 2 と同様の手法により、表記化合物 (13 mg, 0.029 mmol, 24 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.11 (3H, s), 3.20 (3H, s), 7.11-7.17 (2H, m), 7.50-7.59 (5H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 8.16-8.19 (1H, m), 8.50 (

1H, s), 9.01 (1H, br s), 9.28 (1H, br s), 10.95 (1H, s).

#### 実施例 5 5 7

#### N - ( 4 - ( 2 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - N' - フェニルウレア

4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) ピリミジン - 2 - イルアミン (101 mg, 0.500 mmol) 及びフェニルイソシアネート (59.6 mg, 0.500 mmol) から、実施例 5 5 1 と同様の手法により、表記化合物 (105 mg, 0.327 mmol, 65 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.07 (1H, d, J = 5.8 Hz), 6.61 (2H, br s), 6.94-6.99 (1H, m), 7.05-7.10 (2H, m), 7.25-7.31 (2H, m), 7.43-7.51 (4H, m), 8.08 (1H, d, J = 5.8 Hz), 8.74 (1H, br s), 8.79 (1H, br s).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 5 5 7 - 1

#### 4 - クロロ - 6 - ( 4 - ニトロフェノキシ ) ピリミジン - 2 - イルアミン

2 - アミノ - 4, 6 - ジクロロピリミジン (3.28 g, 20.0 mmol)、4 - ニトロフェノール (2.78 g, 20.0 mmol)、及び炭酸カリウム (4.15 g, 30.0 mmol) をジメチルホルムアミド (20 ml) 中、100°Cにて 3 時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、氷水 (100 ml) に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水で洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (4.93 g, 18.5 mmol, 92 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.43 (1H, s), 7.25 (2H, br s), 7.46-7.52 (2H, m), 8.28-8.34 (2H, m).

#### 製造例 5 5 7 - 2

#### 4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) ピリミジン - 2 - イルアミン

4 - クロロ - 6 - ( 4 - ニトロフェノキシ ) ピリミジン - 2 - イルアミン (1.60 g, 1.32 mmol) をメタノール (30 ml) - テトラヒドロフラン (30 ml) の混合溶媒に懸濁し、水酸化パラジウム炭素 (300 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 18 時間攪拌した。セライト濾過により触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液

; 酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (910 mg, 4.50 mmol, 75 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 5.01 (2H, br s), 5.93 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 6.50-6.60 (4H, m), 6.76-6.82 (2H, m), 8.03 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz).

#### 実施例 5 5 8

N - ( 4 - ( 2 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - N' - ( 4 - フルオロフェニル ) ウレア

4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) ピリミジン - 2 - イルアミン (101 mg, 0.500 mmol) 及び 4 - フルオロフェニルイソシアネート (68.6 mg, 0.500 mmol) から、実施例 5 5 1 と同様の手法により、表記化合物 (105 mg, 0.309 mmol, 62 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.06 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 6.61 (2H, br s), 7.05-7.15 (4H, m), 7.44-7.52 (4H, m), 8.08 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 8.75-8.79 (2H, m).

#### 実施例 5 5 9

N - ( 4 - ( 2 - アミノピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - N' - ( 3 - メチルスルホニルフェニル ) ウレア

4 - ( 4 - アミノフェノキシ ) ピリミジン - 2 - イルアミン (101 mg, 0.500 mmol) 及び ( 3 - メチルスルホニルフェニル ) カルバミン酸フェニルエステル (146 mg, 0.500 mmol) から、実施例 5 5 5 と同様の手法により、表記化合物 (96 mg, 0.240 mmol, 48 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.20 (3H, s), 6.07 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 6.61 (2H, br s), 7.06-7.12 (2H, m), 7.46-7.59 (4H, m), 7.65-7.70 (1H, m), 8.09 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 8.16-8.19 (1H, m), 8.89 (1H, br s), 9.18 (1H, br s).

#### 実施例 5 6 0

4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( シクロプロピルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - ( 2 - メトキシエトキシ



)—6—キノリンカルボキサミド (100mg) から実施例 1 1 と同様の手法により得られたフェニル N—(4—(6—カルバモイル—7—(2—メトキシエトキシ)—4—キノリル)オキシ—2—フルオロフェニル)カルバメートとシクロプロピルアミンから表記化合物 (22mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.39 (2H, m), 0.63 (2H, m), 2.49 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.79 (2H, m), 4.39 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.79 (1H, s), 7.06 (1H, m), 7.31 (1H, m), 7.54 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.18-8.22 (2H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s).

#### 実施例 5 6 1

#### 1—[4—(7—ベンジロキシ—6—シアノキノリン—4—イロキシ)—2—メチルフェニル]—3—シクロプロピルウレア

製造例 1 7 と同様にして 4—(4—アミノ—2—メチルフェノキシ)—7—メトキシキノリン—6—カルボキシリック アシッド アミド (2 g) とクロル炭酸フェニルからカルバメイト (1.73 g) を固体として得た。次に、実施例 1 1 と同様にしてカルバメイト (1.7 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でシクロプロピルアミンで処理して表記化合物 (1.4 g) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.64 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.50-2.56 (1H, m), 5.42 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 6.73-6.75 (1H, m), 7.02 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.08 (1H, d, J=2.8Hz), 7.32-7.53 (5H, m), 7.60 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.89 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

中間体は以下のようにして合成した。

#### 製造例 5 6 1—1

#### 4—(4—アミノ—3—メチルフェノキシ)—7—ベンジロキシキノリン—6—カルボニトリル

製造例 3 9 5—1 と同様にして 7—ベンジロキシ—4—クロロキノリン—6—カルボニトリル (5 g) と 4—アミノ—3—メチルフェノールから表記化合物 (3.6 g) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.07 (3H, s), 4.94 (2H, s), 5.43 (2H,

s), 6.46 (1H, d, J=5.2Hz), 6.69 (1H, d, J=8.8Hz), 6.82 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 6.87 (1H, d, J=2.8Hz), 7.36 (1H, t, J=7.2Hz), 7.44 (2H, t, J=7.2Hz), 7.53 (2H, d, J=7.2Hz), 7.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

#### 実施例 5 6 2

1 - [ 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 3 0 1 - 2 と同様にして 1 - [ 4 - ( 7 - ベンジロキシ - 6 - シアノ - キノリン - 4 - イロキシ ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - シクロプロピルウレア ( 0 . 8 g ) をテトラヒドロフラン中、パラジウム - カーボンを用いて脱ベンジル化し、表記化合物 ( 0 . 5 g ) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.36-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.49-2.56 (1H, m), 6.32 (1H, d, J= 5.2Hz), 6.74 (1H, d, J= 2.8Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.07 (1H, d, J=2.4Hz), 7.30 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.90 (1H, d, J=8.8Hz), 8.56 (1H, d, J=5.2Hz), 8.57 (1H, s).

#### 実施例 5 6 3

1 - [ 4 - ( 6 - シアノ - ( 2 R ) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - シクロプロピルウレア

製造例 2 8 4 - 1 と同様にして 1 - [ 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - シクロプロピルウレア ( 5 0 0 m g ) から表記化合物 ( 3 1 2 m g ) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.42 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.49-2.56 (1H, m), 2.78-2.81 (1H, m), 2.89 (1H, t, J=4.8Hz), 3.42-3.47 (1H, m), 4.14 (1H, dd, J=6.4Hz, J=11.6Hz), 4.68 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 6.74 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.4Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.59 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.92 (1H, d, J=8.4Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s).

#### 実施例 5 6 4

1 - { 4 - [ 6 - シアノ - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) キノリン - 4 - イロキシ ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シクロプロピル - ウレア

実施例 2 8 4 と同様にして 1 - [ 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 2 R ) - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - シクロプロピル - ウレア ( 5 5 m g ) とピロリジンから表記化合物 ( 1 1 m g ) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.58-0.65 (2H, m), 2.26 (3H, s), 1.62-1.69 (4H, m), 2.44-2.56 (6H, m), 2.68 (1H, dd, J=6.4 Hz, J=12Hz), 3.96-4.03 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=5.6Hz, J=10.4Hz), 4.28 (1H, dd, J=3.6Hz, J=10.4Hz), 5.00 (1H, d, J=5.2Hz), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.75 (1H, d, J=2.4Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 5 6 5

1 - { 4 - [ 6 - シアノ - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) キノリン - 4 - イロキシ ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シクロプロピル - ウレア

実施例 2 8 4 と同様にして [ 1 - [ 4 - ( 6 - シアノ - ( 2 R ) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - シクロプロピルウレア ( 1 0 0 m g ) とピペリジンから表記化合物 ( 8 m g ) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.66 (2H, m), 1.31-1.38 (2H, m), 1.43-1.53 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.33-2.58 (7H, m), 3.99-4.06 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=5.6Hz, J=10.4Hz), 4.29 (1H, dd, J=3.2 Hz, J=10.4Hz), 4.94 (1H, br), 6.49 (1H, d, J=5.2Hz), 6.75-6.79 (1H, m), 7.02-7.08 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=9.2Hz), 8.70 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 5 6 6

1 - { 4 - [ 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ジエチルアミノ - ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ ) キノリン - 4 - イロキシ ] - 2 - メチル - フェニル } - 3 - シクロプロピル - ウレア

実施例 2 8 4 と同様にして [ 1 - [ 4 - ( 6 - シアノ - ( 2 R ) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - シクロプロピルウレア ( 5 5 m g ) とジエチルアミンから表記化合物 ( 2 1 m g ) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 0.91-1.00 (6H, m), 2.18 (3H, s), 2.43 -2.69 (7H, m), 3.91-4.00 (1H, m), 4.17-4.22 (1H, m), 4.26 -4.31 (1H, m), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.76 (1H, d, J=2.8Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 5 6 7

1 - { 4 - [ 6 - シアノ - 7 - ( 3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ ) キノリン - 4 - イロキシ ] - 2 - メチルフェニル } - 3 - シクロプロピルウレア

実施例 7 と同様にして 1 - [ 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ ) - 2 - メチルフェニル ] - 3 - シクロプロピルウレア ( 6 0 m g ) と 1 - ( 3 - クロロプロピル ) ピロリジンから表記化合物 ( 2 3 m g ) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.59-0.65 (2H, m), 1.62-1.69 (4H, m), 1.93 -2.01 (2H, m), 2.18 (3H, s), 2.39 -2.45 (4H, m), 2.49-2.55 (1H, m), 2.57 (2H, t, J=7.2Hz), 4.30 (2H, t, J=6.4Hz), 6.48 (1H, d, J=5.2Hz), 6.75 (1H, d, J=2.8Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.08 (1H, d, J=2.8Hz), 7.55 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=8.8Hz), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

実施例 5 6 8

N - フェニル - N' - ( 4 - ( 6 - フェニルアミノピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) ウレア

N- (6- (4-アミノフェノキシ) ピリミジン-4-イル) フェニルアミン (55.6 mg, 0.200 mmol) 及びフェニルイソシアネート (26.1 mg, 0.220 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、室温にて 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (69.0 mg, 0.174 mmol, 87 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.06 (1H, d, J = 1.6 Hz), 6.95 -7.02 (2 H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 7.25 -7.34 (4H, m), 7.44 -7.50 (2H, m), 7.50 -7.56 (2H, m), 7.58 -7.63 (2H, m), 8.35 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.71 (1H, s), 8.79 (1H, s), 9.54 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 5 6 8 - 1

N- (6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル) フェニルアミン

4-クロロ-6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン (508 mg, 2.00 mmol) 及びアニリン (559 mg, 6.00 mmol) を 1-メチルピロリドン (5 ml) 中、90 °Cにて 3 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン = 1 : 3) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (508 mg, 1.65 mmol, 82 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.34 (1H, s), 7.03 (1H, br s), 7.21 -7.35 (5H, m), 7.40 -7.46 (2H, m), 8.26-8.32 (2H, m), 8.35 (1H, s).

#### 製造例 5 6 8 - 2

N- (6- (4-アミノフェノキシ) ピリミジン-4-イル) フェニルアミン

N- (6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル) フェニルアミン (508 mg, 1.65 mmol)、鉄粉 (461 mg, 8.25 mmol) 及び塩化アンモニウム (882 mg, 16.5 mmol) をエタノール (16 ml) -水 (4 ml) の混合溶媒に懸濁させ、8

0°Cにて20分間加熱撹拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチルで洗い込んだ。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (387 mg, 1.39 mmol, 84 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.64 (2H, br s), 6.17 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.67-6.73 (2H, m), 6.77 (1H, br s), 6.89-6.95 (2H, m), 7.14-7.20 (1H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.35-7.41 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 0.8 Hz).

#### 実施例 569

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-N'-(4-(6-フェニルアミノピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)フェニルアミン (55.6 mg, 0.200 mmol) 及び (3-メチルスルホニルフェニル)カルバミン酸フェニルエステル (63.8 mg, 0.220 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85°Cにて2時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (77.0 mg, 0.162 mmol, 81 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.20 (3H, s), 6.07 (1H, s), 6.98-7.03 (1H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 7.28-7.34 (2H, m), 7.50-7.63 (6H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.93 (1H, br s), 9.19 (1H, br s), 9.54 (1H, s).

#### 実施例 570

N-(4-(6-(4-メチルスルファニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスルファニルフェニルアミン (194 mg, 0.600 mmol) 及びフェニルイソシアネート

(78.6 mg, 0.660 mmol) をジメチルホルムアミド (2 ml) 中、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (250 mg, 0.564 mmol, 94 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.44 (3H, s), 6.03 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.22-7.32 (4H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 8.34 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.73 (1H, br s), 8.81 (1H, br s), 9.56 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 570-1

#### N-(6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスルファニルフェニルアミン

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (2.33 g, 9.25 mmol)、4-(メチルチオ)アニリン (1.29 g, 9.25 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (1.79 g, 13.9 mmol) を 1-メチルピロリドン (10 ml) 中、80°Cにて 18 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン = 1 : 3) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (620 mg, 1.75 mmol, 19 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.51 (3H, s), 6.28 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz), 6.99 (1H, br s), 7.23-7.34 (6H, m), 8.26-8.32 (2H, m), 8.34 (1H, d,  $J = 1.0$  Hz).

#### 製造例 570-2

#### N-(6-(4-アミノフェノキシ)ピリミジン-4-イル)-4-メチルスル

ファニルフェニルアミン

N- (6- (4-ニトロフェノキシ) ピリミジン-4-イル) -4-メチルスルファニルフェニルアミン (620 mg, 1.75 mmol)、鉄粉 (489 mg, 8.75 mmol) 及び塩化アンモニウム (936 mg, 17.5 mmol) をエタノール (16 ml) -水 (4 ml) の混合溶媒に懸濁させ、80℃にて1時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、酢酸エチル-テトラヒドロフランの混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (392 mg, 1.21 mmol, 69 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.49 (3H, s), 3.65 (2H, br s), 6.10 (1H, d, J = 1.0 Hz), 6.66-6.72 (2H, m), 6.76 (1H, br s), 6.88-6.94 (2H, m), 7.21-7.30 (4H, m), 8.35 (1H, d, J = 1.0 Hz).

実施例 571N- (3-メチルスルホニルフェニル) -N' - (4- (6- (4-メチルスルファニルフェニルアミノ) ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル) ウレア

N- (6- (4-アミノフェノキシ) ピリミジン-4-イル) -4-メチルスルファニルフェニルアミン (194 mg, 0.600 mmol) 及び (3-メチルスルホニルフェニル) カルバミン酸フェニルエステル (192 mg, 0.660 mmol) をジメチルスルホキシド (2 ml) 中、85℃にて18時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (297 mg, 0.569 mmol, 95 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.44 (3H, s), 3.20 (3H, s), 6.04 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.12-7.17 (2H, m), 7.22-7.27 (2H, m), 7.50-7.63 (6H, m), 7.67-7.71 (1H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.34 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.92 (1



H, s), 9.17 (1H, s), 9.56 (1H, s).

#### 実施例 5 7 2

N-(4-(6-(4-メチルスルホニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(4-(6-(4-メチルスルファニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (180 mg, 0.406 mmol) 及び 3-クロロ過安息香酸 (200 mg, 0.812 mmol) をジクロロメタン (6 ml) 中、室温にて 12 時間攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止後、反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (137 mg, 0.288 mmol, 71 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.16 (3H, s), 6.18 (1H, s), 6.97-7.02 (1H, m), 7.13-7.19 (2H, m), 7.27-7.33 (2H, m), 7.46-7.51 (2H, m), 7.53-7.59 (2H, m), 7.81-7.87 (2H, m), 7.89-7.94 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.81 (1H, s), 10.06 (1H, s).

#### 実施例 5 7 3

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-N'-(4-(6-(4-メチルスルホニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-N'-(4-(6-(4-メチルスルファニルフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア (230 mg, 0.441 mmol) から、実施例 5 7 2 と同様の手法により、表記化合物 (157 mg, 0.284 mmol, 64 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.16 (3H, s), 3.20 (3H, s), 6.19 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.04-7.10 (2H, m), 7.50-7.60 (4H, m), 7.66-7.70 (1H, m), 7.82-7.88 (2H, m), 7.88-7.94 (2H, m), 8.17-8.20 (1H, m), 8.47 (1H, d, J

= 1.0 Hz), 8.95 (1H, s), 9.19 (1H, s), 10.06 (1H, s).

#### 実施例 5 7 4

#### N-(4-(6-(4-フルオロフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び 4-フルオロアニリン (111 mg, 1.00 mmol) を 1-メチルピロリドン (1 ml) 中、130℃にて 3 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (33.0 mg, 0.079 mmol, 40 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.00 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.19 (4H, m), 7.26-7.32 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.57-7.63 (2H, m), 8.33 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.68 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.56 (1H, s).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 5 7 4-1

#### 4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニルアミン

4-クロロ-6-(4-ニトロフェノキシ)ピリミジン (2.52 g, 10.0 mmol)、鉄粉 (2.79 g, 50.0 mmol) 及び塩化アンモニウム (5.35 g, 100 mmol) をエタノール (100 ml) - 水 (25 ml) の混合溶媒に懸濁させ、80℃にて 1 時間加熱攪拌した。反応終了後、反応混合物をセライト濾過し、エタノール-酢酸エチルの混合溶媒で洗い込んだ。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 2 : 3) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、表記化合物 (1.74 g, 7.85 mmol, 79 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.71 (2H, br s), 6.70-6.75 (2H, m), 6.84

(1H, s), 6.90-6.95 (2H, m), 8.60 (1H, s).

#### 製造例 5 7 4 - 2

N - ( 4 - ( 6 - クロロピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - N' - フェニルウレア

4 - ( 6 - クロロピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニルアミン (663 mg, 3.00 mmol) 及びフェニルイソシアネート (393 mg, 3.30 mmol) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を水に注ぎ込み、析出した結晶を濾取、水、エタノールで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (988 mg, 2.91 mmol, 97 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.94-7.00 (1H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.25-7.32 (2H, m), 7.33 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.43 -7.49 (2H, m), 7.50 -7.56 (2H, m), 8.65 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.70 (1H, s), 8.78 (1H, s).

#### 実施例 5 7 5

N - ( 4 - ( 6 - ( 3 - フルオロフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - N' - フェニルウレア

N - ( 4 - ( 6 - クロロピリミジン - 4 - イルオキシ ) フェニル ) - N' - フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び 3 - フルオロアニリン (111 mg, 1.00 mmol) を 1 - メチルピロリドン (1 ml) 中、150°Cにて 90 分間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (43.0 mg, 0.104 mmol, 52 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.09 (1H, s), 6.77-6.83 (1H, m), 6.95-7.00 (1H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.26-7.36 (4H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.71-7.77 (1H, m), 8.42 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.77 (1H, s), 9.76 (1H, s).

#### 実施例 5 7 6

N - ( 4 - ( 6 - ( 2 - フルオロフェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イルオキシ

) フェニル) - N' - フェニルウレア

N - (4 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び 2 - フルオロアニリン (111 mg, 1.00 mmol) を 1 - メチルピロリドン (1 ml) 中、170°C にて 3 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル : ヘキサン = 3 : 2) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (26.0 mg, 0.062 mmol, 31 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.17 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.95-7.00 (1H, m), 7.10-7.19 (4H, m), 7.22-7.32 (3H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.86-7.93 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.69 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.32 (1H, s).

実施例 577

N - (4 - (6 - (3, 5 - ジフルオロフェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - フェニルウレア

N - (4 - (6 - クロロピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び 3, 5 - ジフルオロアニリン (129 mg, 1.00 mmol) を 1 - メチルピロリドン (1 ml) 中、170°C にて 3 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (17.5 mg, 0.040 mmol, 20 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 6.09 (1H, s), 6.77-6.85 (1H, m), 6.95-

7.00 (1H, m), 7.13 -7.19 (2H, m), 7.27 -7.33 (2H, m), 7.38 -7.50 (4H, m), 7.50-7.58 (2H, m), 8.46 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.78 (1H, s), 9.94 (1H, s)

#### 実施例 5 7 8

N-フェニル-N'-(4-(6-(3,4,5-トリメトキシフェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア塩酸塩

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び 3,4,5-トリメトキシアニリン (183 mg, 1.00 mmol) を 1-メチルピロリドン (1 ml) 中、150℃にて 2 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、1 N-塩酸を用い塩酸塩とした後、メタノールに懸濁させ、これを酢酸エチルで希釈し結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (50.0 mg, 0.095 mmol, 48 %) を淡緑色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.61 (3H, s), 3.74 (6H, s), 6.03 (1H, s), 6.90 (2H, s), 6.95 -7.00 (1H, m), 7.10 -7.16 (2H, m), 7.27 -7.33 (2H, m), 7.45-7.50 (2H, m), 7.50 -7.55 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.91 (1H, s), 9.02 (1H, s), 9.55 (1H, s).

#### 実施例 5 7 9

1-(4-(6-(N-メチル-N-フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-3-フェニルウレア

N-(4-(6-クロロピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア (68.0 mg, 0.200 mmol) 及び N-メチルアニリン (107 mg, 1.00 mmol) を 1-メチルピロリドン (1 ml) 中、130℃にて 36 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル:ヘキサン = 1 :

1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (38 mg, 0.092 mmol, 46 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.42 (3H, s), 5.75 (1H, s), 6.95 -7.03 (3H, m), 7.25-7.38 (5H, m), 7.41 -7.50 (6H, m), 8.27 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.68 (1H, s).

#### 実施例 580

N - (5 - クロロ - 2 - チアゾリル) - N' - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) ウレア

実施例 145 と同様の手法により、4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (71.0mg, 0.200mmol) と 2 - アミノ - 5 - クロロチアゾール及びフェニルクロロホルメイトより調製されるフェニル 5 - クロロ - 2 - チアゾリルカルバメートから表記化合物 (66.0mg, 0.128mmol, 64%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.38 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.43 (2H, m), 6.65 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.47 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.20 (1H, m), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s), 9.02 (1H, s), 11.01 (1H, s).

#### 実施例 581

N - (4 - (6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - キノリル) オキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - シクロプロピル - 2 - チアゾリル) ウレア

実施例 145 と同様の手法により、4 - (4 - アミノ - 3 - フルオロフェノキシ) - 6 - シアノ - 7 - (2 - メトキシエトキシ) キノリン (71.0mg, 0.200mmol) と 2 - アミノ - 4 - シクロプロピルチアゾール及びフェニルクロロホルメイトより調製されるフェニル 4 - シクロプロピル - 2 - チアゾリルカルバメートから表記化合物 (88.0mg, 0.169mmol, 85%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.75 (2H, m), 0.84 (2H, m), 1.95 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.80 (2H, m), 4.44 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=5.2Hz), 6

.72 (1H, s), 7.19 (1H, m), 7.46 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.25 (1H, m), 8.76 (1H, d, J=5.2Hz), 8.77 (1H, s), 10.84 (1H, br s).

#### 実施例 5 8 2

#### 4- (3-クロロ-4- (メチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-クロロフェニル) カルバメート (150mg, 0.324mmol) と 40% メチルアミン (メタノール溶液) から表記化合物 (65.0mg, 0.162mmol, 50%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.68 (3H, d, J=4.4Hz), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.0Hz), 6.88 (1H, q, J=4.4Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.2Hz), 8.67 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.0Hz).

#### 実施例 5 8 3

#### 4- (3-クロロ-4- (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-クロロフェニル) カルバメート (150mg, 0.324mmol) と 2M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (92.0mg, 0.221mmol, 68%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.08 (3H, t, J=7.2Hz), 3.14 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, t, J=5.6Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 5 8 4

#### 4- (3-クロロ-4- (1-プロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N- (4- (6-カルバモイル-

7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-クロロフェニル) カルバメート (150mg, 0.324mmol) とプロピルアミンから表記化合物 (111mg, 0.258mmol, 80%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.91 (3H, t, J=7.4Hz), 1.47 (2H, m), 3.08 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.53 (1H, d, J=5.2Hz), 7.03 (1H, t, J=5.6Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 5 8 5

##### 4-(3-クロロ-4-(シアノメチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-クロロフェニル) カルバメート (150mg, 0.324mmol) と 2-アミノアセトニトリル ヒドロクロリドから表記化合物 (107mg, 0.251mmol, 77%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.03 (3H, s), 4.22 (2H, t, J=6.0Hz), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.28 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.50 (1H, t, J=6.0Hz), 7.53 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=2.8Hz), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 5 8 6

##### 4-(3-クロロ-4-(2-シアノエチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-クロロフェニル) カルバメート (150mg, 0.324mmol) と 3-アミノプロピオニトリルから表記化合物 (109mg, 0.248mmol, 76%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.72 (2H, t, J=6.4Hz), 3.41 (2H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.37 (1H, t, J=6.0Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.8



6 (1H, s), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.31 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 5 8 9

4 - (3 - クロロ - 4 - (cis - 2 - フルオロシクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート (150mg, 0.324mmol) と cis - 2 - フルオロシクロプロピルアミン トシレート から表記化合物 (39.0mg, 0.088mmol, 27%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.82 (1H, m), 1.11 (1H, m), 2.68 (1H, m), 4.04 (3H, s), 4.78 (1H, m), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.32 (1H, d, J=3.6Hz), 7.50 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.86 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 5 9 0

4 - (3 - クロロ - 4 - (アミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - クロロフェニル) カルバメート (100mg, 0.22mmol) とアンモニア水 (2 ml) から表記化合物 (61.0mg, 79%) を淡赤色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 4.01 (3H, s), 6.41 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.21 (1H, d, J=9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.66 (1H, s).

#### 実施例 5 9 1

N - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル) - N' - チアゾール - 2 - イルウレア

4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニルカルバミン酸

フェニルエステル (208 mg, 0.500 mmol) 及び 2-アミノチアゾール (100 mg, 1.00 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85°Cにて1時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 20 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (150 mg, 0.355 mmol, 71 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.02-4.05 (6H, m), 6.46 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.16 -7.22 (2H, m), 7.40 -7.44 (2H, m), 7.56 (1H, s), 7.61 -7.67 (2H, m), 8.48 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 591-1

#### 4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバミン酸フェニルエステル

WO 97/17329 の方法により得られる 4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミン (2.96 g, 10.0 mmol) 及びトリエチルアミン (1.21 g, 12.0 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) 中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (1.72 g, 11.0 mmol) を加えた後、室温にて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 3 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.50 g, 6.00 mmol, 60 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.46 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.12 (1H, br s), 7.16 -7.28 (5H, m), 7.38 -7.44 (3H, m), 7.53-7.60 (3H, m), 8.49 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

実施例 5 9 2N-シクロプロピル-N'-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルカルバミン酸フェニルエステル (104 mg, 0.250 mmol) 及びシクロプロピルアミン (28.5 mg, 0.500 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、室温にて 2 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 15 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (76 mg, 0.200 mmol, 80 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.70-0.75 (2H, m), 0.87-0.92 (2H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 4.04-4.07 (6H, m), 4.93 (1H, s), 6.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.99 (1H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.50-7.56 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 5 9 3N-(4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-チアゾール-2-イルウレア

4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニルカルバミン酸フェニルエステル (109 mg, 0.250 mmol) 及び 2-アミノチアゾール (50.0 mg, 0.500 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、85°Cにて 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (95.0 mg,

0.216 mmol, 86 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 6.92 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 6.96 -7.04 (2H, m), 7.36 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.40 (1H, s), 7.53 (1H, s), 8.30 -8.36 (1H, m), 8.47 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 5 9 3 - 1

##### 4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸フェニルエステル

特開平 11-158149 の方法により得られる 4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニルアミン (3.55 g, 9.17 mmol) 及びピリジン (3.63 g, 45.8 mmol) をジメチルホルムアミド (30 ml) 中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト (1.51 g, 9.64 mmol) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: ヘキサン = 2 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (2.30 g, 5.29 mmol, 58 %) を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.00 -7.05 (2H, m), 7.18 -7.30 (4H, m), 7.40 -7.46 (3H, m), 7.50 (1H, s), 8.21 (1H, br s), 8.53 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

#### 実施例 5 9 4

##### N - シクロプロピル - N' - (4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニル) ウレア

4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - フルオロフェニルカルバミン酸フェニルエステル (109 mg, 0.250 mmol) 及びシクロプロピルアミン (28.5 mg, 0.500 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) 中、室温にて 2

時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；酢酸エチル：メタノール = 50 : 1）に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物（73 mg, 0.183 mmol, 73 %）を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.71-0.76 (2H, m), 0.90-0.95 (2H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.06 (3H, s), 5.00 (1H, s), 6.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.95-7.02 (2H, m), 7.23 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.25-8.32 (1H, m), 8.51 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 5 9 5

##### 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-エトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(206mg, 0.499mmol)と2-エトキシエチルブロミドから表記化合物(96.0mg, 0.198mmol, 39.7%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (1H, m), 3.53 (2H, q, J=7.2Hz), 3.83 (2H, m), 4.40 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.78 (1H, s).

#### 実施例 5 9 6

##### 4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-シクロプロピルメトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 7 と同様の手法により、4-(3-クロロ-4-(シクロプロピルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(206mg, 0.499mmol)とブロモメチルシクロプロパンから表記化合物(61.4mg,

0.132mmol, 26.4%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41-0.47 (4H, m), 0.60-0.69 (4H, m), 1.39 (1H, m), 2.56 (1H, m), 4.14 (2H, d, J=6.8Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.20 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 -7.50 (2H, m), 7.83 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.28 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, s).

#### 実施例 5 9 7

#### 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( メチルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 - ( 6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) カルバメート (73mg) とメチルアミン (2 Mテトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (37mg) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.65 (3H, d, J=4.4Hz), 4.01 (3H, s ), 6.45-6.46 (1H, m), 6.51 -6.52 (1H, m), 7.04 -7.06 (1H, m), 7.28-7.31 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.17 -8.22 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.64-8.65 (2H, m).

#### 実施例 5 9 8

#### 4 - ( 3 - フルオロ - 4 - ( エチルアミノカルボニル ) アミノフェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N - ( 4 - ( 6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル ) オキシ - 2 - フルオロフェニル ) カルバメート (69mg) とエチルアミン (2 Mテトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (38mg) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.05 (3H, t, J=7Hz), 3.11 (2H, q, J=7Hz), 4.01 (3H, s), 6.50 -6.52 (1H, m), 6.57 -6.58 (1H, m), 7.04 -7.06 (1H, m), 7.28-7.32 (1H, m), 7.50 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.19 -8.24 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.64 -8.65 (2H, m).

#### 実施例 5 9 9

tert-ブチル 4-((((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリル)カルボニル)アミノ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (171mg, 0.40mmol) をジメチルホルムアミド (4ml) に窒素雰囲気下に溶解させ、tert-ブチル 4-アミノメチル-1-ピペリジンカルボキシレート (171mg, 0.80mmol), トリエチルアミン (0.2ml), 1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ (ジメチルアミノ)) フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (265mg, 0.60mmol) を順次室温にて加えた後、一晩撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (249mg, 定量的) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.05 (2H, m), 1.22 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.66 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.67 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.93 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.17 -7.24 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.39 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 600

N 6-(1-メチル-4-ピペリジルメチル)-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

tert-ブチル 4-((((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリル)カルボニル)アミノ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (249mg, 0.40mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2時間撹拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いで中和し、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残査をテトラヒドロフラン (5ml) -メ

タノール(5ml)に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液(0.5ml)、酢酸(0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(50mg, 0.8mmol)を室温にて順次加えて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物(125.6mg, 0.233mmol, 58.4%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.18 (2H, m), 1.49 (1H, m), 1.64 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.73 (2H, m), 3.18 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.4Hz), 7.22 (1H, d d, J=2.8, 8.8Hz), 7.46 (1H, d, J=2.4Hz), 7.49 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.35 (1H, m), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 0 1

t e r tーブチル 4－(((4－(3－クロロ－4－((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－6－(メチルアミノカルボニル)－7－キノリル)オキシ)メチル)－1－ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、N 6－メチル－4－(3－クロロ－4－((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)－7－ヒドロキシ－6－キノリンカルボキサミド(225.5mg, 0.528mmol)と t e r tーブチル 4－(ブromoメチル)－1－ピペリジンカルボキシレートから表記化合物(188.4mg, 0.302mmol, 57.1%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.13-1.26 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 3.99 (2H, m), 4.10 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.45 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=4.8Hz), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.43 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 0 2

t e r tーブチル 4－(((4－(3－クロロ－4－((シクロプロピルアミノ)



カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 6 — (エチルアミノカルボニル) — 7 — キノリル) オキシ) メチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、N 6 — エチル — 4 — (3 — クロロ — 4 — (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 7 — ヒドロキシ — 6 — キノリンカルボキサミド) (170.5mg, 0.387mmol) と *tert* — ブチル 4 — (ブロモメチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレートから表記化合物 (155.4mg, 0.244mmol, 63.0%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.10 -1.16 (4H, m), 1.27 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.76 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.75 (1H, m), 3.20 -3.40 (2H, m), 4.01 (2H, m), 4.11 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.17-7.23 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.20-8.27 (2H, m), 8.44 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 0 3

N 6 — メチル — 4 — (3 — クロロ — 4 — (((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 7 — ((1 — メチル — 4 — ピペリジル) メトキシ) — 6 — キノリンカルボキサミド

*tert* — ブチル 4 — (((4 — (3 — クロロ — 4 — ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 6 — (メチルアミノカルボニル) — 7 — キノリル) オキシ) メチル) — 1 — ピペリジンカルボキシレート (179.0mg, 0.287mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注いで中和し、酢酸エチル—テトラヒドロフラン (1:1) で 5 回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をテトラヒドロフラン (5ml) — メタノール (5ml) に溶解させ、37% ホルムアルデヒド水溶液 (0.3ml)、酢酸 (0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (36mg, 0.57mmol) を室温にて順次加えて 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルから結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (101.0mg, 0.188mmol, 65.4%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.41 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.34 (2H, m), 1.72-1.89 (5H, m), 2.14 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.82 (3H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 4.08 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.51 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.19 -7.23 (2H, m), 7.45 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.20 (1H, d,  $J=4.4\text{Hz}$ ), 8.25 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

#### 実施例 604

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

tert-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(エチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (147.2mg, 0.231mmol) から実施例 603 と同様な手法により、表記化合物 (82.6mg, 0.150mmol, 64.8%) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.14 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.36 (2H, m), 1.75 -1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.56 (1H, m), 2.79 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 4.08 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.51 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.20-7.23 (2H, m), 7.46 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.22-8.27 (2H, m), 8.47 (1H, s), 8.64 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

#### 実施例 605

1-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ)-2-クロロフェニル]-3-エチルウレア

製造例 17 と同様の操作により 4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシキノリン-6-カルボニトリル (1.78 g) とクロル炭酸フェニルからカルバメイト (1.51 g) を固体として得た。次に、実施例 1 と同様にしてカルバメイト (1.5 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でエチルアミンで処理して表記化合物 (1.4 g) を固体として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.08 -3.16 (2H, m), 5.45 (2H, s), 6.58 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, dd,

J=2.8Hz, J=9.2Hz), 7.36 (1H, t, J=7.2Hz), 7.44 (2H, t, J=7.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (2H, d, J=7.2Hz), 7.70 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s).

#### 実施例 6 0 6

1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - フェニル) - 3 - エチルウレア

製造例 2 1 と同様にして 1 - (4 - (7 - ベンジルオロキシ - 6 - シアノキノリン - 4 - イロキシ) - 2 - クロロ - フェニル) - 3 - エチルウレア (1 g) をトリフルオロ酢酸とチオアニソールで処理して脱保護し、得られたヒドロキシ体 (0.48 g) を実施例 5 4 3 と同様に処理して表記化合物 (0.31 g) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.81 (1H, dd, J=2.8Hz, J=5.2Hz), 2.91 (1H, t, J=4.8Hz), 3.80 - 3.16 (2H, m), 3.44 - 3.48 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=6.4Hz, J=11.6Hz), 4.71 (1H, dd, J=2Hz, J=11.6Hz), 6.59 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, t, J=5.2Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.64 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.73 (1H, d, J=5.2Hz), 8.76 (1H, s).

#### 実施例 6 0 7

1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - シアノ - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) キノリン - 4 - イロキシ) フェニル) - 3 - エチルウレア

実施例 5 4 4 と同様にして 1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) - フェニル) - 3 - エチルウレア (110 mg) とピロリジンから表記化合物 (38 mg) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.07 (3H, t, J=7.2Hz), 1.62 - 1.72 (4H, m), 2.44 - 2.56 (5H, m), 2.67 - 2.73 (1H, m), 3.08 - 3.16 (2H, m), 3.97 - 4.04 (1H, m), 4.17 - 4.23 (1H, m), 4.25 - 4.32 (1H, m), 5.02 (1H, d, J=4.4Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 - 7.03 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J=2.4Hz, J=9.2Hz), 7.49 (1H, d,

J=2.4Hz), 7.61 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

#### 実施例 6 0 8

1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - シアノ - 7 - ((2 R) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - ヒドロキシプロポキシ) キノリン - 4 - イロキシ) フェニル) - 3 - エチルウレア

実施例 5 4 4 と同様にして 1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) フェニル) - 3 - エチルウレア (1 0 0 m g) とジエチルアミンから表記化合物 (1 2 m g) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.96 (6H, t, J=7.2Hz), 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.42 - 2.57 (5H, m), 2.64 (1H, dd, J=7.6Hz, J=13.2Hz), 3.08 - 3.16 (2H, m), 3.91 - 4.00 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.2Hz, J=10Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.6Hz, J=10Hz), 4.88 - 4.93 (1H, m), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, t, J=4.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.61 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

#### 実施例 6 0 9

1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - シアノ - 7 - ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) キノリン - 4 - イロキシ) フェニル) - 3 - エチルウレア

実施例 5 4 4 と同様にして 1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - シアノ - (2 R) - 7 - オキシラニルメトキシキノリン - 4 - イロキシ) フェニル) - 3 - エチルウレア (1 0 0 m g) とピペリジンから表記化合物 (4 6 m g) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.32 - 1.39 (2H, m), 1.44 - 1.53 (4H, m), 2.34 - 2.51 (6H, m), 3.08 - 3.16 (2H, m), 3.99 - 4.07 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=5.6Hz, J=10.4Hz), 4.30 (1H, dd, J=3.2Hz, J=10.4Hz), 4.93 (1H, d, J=4.4Hz), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 6.99 (1H, t, J=5.2Hz), 7.23 (1H, dd, J=2.8Hz, J=9.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.62 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=9.2Hz), 8.72 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, s).

実施例 6 1 0

1 - (2 - クロロ - 4 - (6 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ} フェニル) - 3 - シクロプロピルウレア

4 - (4 - (4 - (3 - クロロ - 4 - (3 - シクロプロピルウレイド) フェノキシ) - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェノキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル 37 mg をトリフルオロ酢酸 1 ml に溶かし、室温で 2 時間攪拌した。反応系を減圧濃縮した後、飽和重曹水を加えて、アルカリ性にして、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮乾固して表題化合物 25 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):533(M+1),

実施例 6 1 1

1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ} フェニル) - 3 - シクロプロピルウレア

1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - [4 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ} - 2 - フェニル) - 3 - シクロプロピルウレア 24 mg にメタノール 2 ml、塩化メチレン 2 ml、37%ホルムアルデヒド水溶液 0.05 ml、酢酸 4.4 μl を加え攪拌下にトリアセトキシボロヒドリド 30 mg を加え、室温で 40 分間攪拌した。水を加え、酢酸エチル - テトラヒドロフラン 5 : 1 混合溶媒で抽出後、濃縮、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、12 mg の表題化合物を得た。

MS Spectrum(ESI):547(M+1),

実施例 6 1 2

4 - {4 - [4 - [3 - クロロ - 4 - (3 - シクロプロピルウレイド) フェノキシ] - 7 - (2 - トリメチルシラニルエトキシメチル) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェノキシメチル} ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル

1- {2-クロロ-4-[6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ]-2-フェニル}-3-シクロプロピルウレア 60 mg に 4-ブromoメチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル 38 mg と炭酸カリウム 59 mg、ジメチルホルムアミド 1 ml を加え、70-75℃で6時間攪拌した。その後室温に戻して水を加え、酢酸エチルにて分液抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮乾固して表題化合物 63 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):786(M+23),

#### 実施例 6 1 3

4-(2,3-ジメチル-4-(メチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニル)カルバメート (56mg) とメチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (30mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.01 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.64 (3H, d, J=3.2Hz), 4.01 (3H, s), 6.24 (1H, d, J=5.2Hz), 6.28 (1H, d, J=4.4Hz), 6.97 (1H, d, J=8.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.60 (1H, d, J=8.4Hz), 7.73-7.85 (3H, m), 8.59 (1H, d, J=4.8Hz), 8.71 (1H, s).

#### 実施例 6 1 4

4-(2,3-ジメチル-4-(エチルアミノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様の手法により、フェニル N-(4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2,3-ジメチルフェニル)カルバメート (55mg) とエチルアミン (2 M テトラヒドロフラン溶液) から表記化合物 (33mg) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.54 (3H, t, J=7Hz), 2.01 (3H, s), 2.14 (3H, s), 3.07-3.12 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.24 (1H, d, J=4.8Hz), 6.41 (1H, m), 6.97 (1H, d, J=8.4Hz), 7.49 (1H, s), 7.64 (1H, d, J=8.8Hz), 7.73 (2H,

brs), 7.85 (1H, s), 8.59 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

#### 実施例 6 1 5

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(372.0mg, 0.90mmol)に対し、(2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート(308mg, 1.35mmol)、炭酸カリウム(149mg, 1.08mmol)、ジメチルホルムアミド(9ml)を加え、60℃にて7時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ピロリジン(1ml)を添加し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液; 酢酸エチル:メタノール=95:5)に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物(133.3mg, 0.247mmol, 27.4%)を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (4H, m), 2.45-2.59 (6H, m), 2.69 (1H, m), 4.05 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.6, 10.0Hz), 5.19 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.66 (1H, d, J=5.2Hz), 8.80 (1H, s).

#### 実施例 6 1 6

N-{[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-メチルフェニル}-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

6-カルバモイル-4-クロロ-7-メトキシキノリン(100mg, 0.2982mmol), N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N-メチルウレア(100mg, 0.2917mmol), ジイソプロピルエチルアミン(0.1ml, 0.4375mmol)をN-メチ

ルピロリドン (0.1 ml) に溶解し、150°Cで3時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール)、ついでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール) で精製し、得られたアモルファスにジエチルエーテルを加えて懸濁させ、これをヘキサンで希釈、沈殿を濾取し、ジエチルエーテル：ヘキサン = 1 : 1 で洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (11 mg, 0.023 mmol, 7.95%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.21(3H, s), 3.16(3H, s), 4.02(3H, s), 6.71(1H, d, J = 5.2 Hz), 7.05(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.18(1H, dd, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz), 7.28(1H, d, J = 2.8 Hz), 7.39-7.44(3H, m), 7.51(1H, s), 7.72(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.89(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.70(1H, d, J = 5.2 Hz).

出発原料は以下のように合成した。

#### 製造例 616-1

##### 4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン

4-アミノ-3-クレゾール (10 g, 81.20 mmol) をジメチルスルホキシド (80 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (3.25 g, 81.20 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下室温で15分間攪拌した。ここにベンジルブロマイド (4.83 ml, 40.60 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、ジエチルエーテル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール)、ついでNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、紫色油状物として標題化合物 (6.55 g, 30.72 mmol, 75.64%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.16(3H, s), 3.36(2H, brs), 4.99(2H, s), 6.61(1H, d, J = 8.4 Hz), 6.69(1H, dd, J = 2.8 Hz, 8.4 Hz), 6.75(1H, d, J = 2.8 Hz), 7.30(1H, t, J = 6.8 Hz), 7.37(2H, t, J = 6.8 Hz), 7.42(2H, d, J = 6.8 Hz).



製造例 6 1 6 - 2N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン

4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (6.55 g, 30.72 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml), メタノール (60 ml) に溶解し、1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール (4.58 g, 30.72 mmol) を加え、室温で0.5時間攪拌した。ここにN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) を加えて、析出していた結晶を完全に溶解し、室温で水素化ホウ素ナトリウム (2.32 g, 61.44 mmol) を少量ずつ加え (内温上昇)、そのまま0.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル) で精製し、褐色油状物として標題化合物 (4.364 g, 19.20 mmol, 62.49%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.13(3H, s), 2.86(3H, s), 4.99(2H, s), 6.24(1H, d, J = 9.6 Hz), 6.79-6.81(2H, m), 7.30(1H, t, J = 6.8 Hz), 7.37(2H, t, J = 6.8 Hz), 7.43(2H, d, J = 6.8 Hz).

製造例 6 1 6 - 3N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)-N'-メチルウレア

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-メチルアニリン (2.64 g, 11.61 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (20 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (1.16 g, 29.00 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下85℃で45分間攪拌した。ここにフェニル N-(4-フルオロフェニル) カルバメート (3.50 g, 12.76 mmol) を加え、さらに窒素雰囲気下85℃で1時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル・エタノール) で粗精製し、黄色油状物としてN'-(4-ベンジルオキシ-2-メチルフェニル)-N-(4-フルオロフェ

ニル) -N'-メチルウレア (2.66 g) を得た。これをメタノール (50 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (0.2 g) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後、溶媒を減圧留去した。析出した結晶をエタノールに懸濁、ジエチルエーテル、ヘキサンで希釈後、結晶を濾取、ヘキサン洗浄、吸引乾燥し、褐色結晶として標題化合物 (0.83 g, 3.0258 mmol, 41.86%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.07(3H, s), 3.04(3H, s), 6.63(1H, d, J = 8.0 Hz), 6.67(1H, s), 6.97-7.03(3H, m), 7.34-7.39(2H, m), 7.54(1H, brs), 9.46(1H, s).

#### 実施例 6 1 7

N- {[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノ-4-キノリル) オキシ] -2-メチルフェニル} -N'-(4-フルオロフェニル) -N-メチルウレア

6-シアノ-4-クロロ-7-メトキシキノリン (90 mg, 0.3038 mmol), N-(4-フルオロフェニル) -N'-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル) -N-メチルウレア (100 mg, 0.3646 mmol) をジメチルスルホキシド (3 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (15 mg, 0.3646 mmol) を加え、85℃で1時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、得られた結晶をジエチルエーテルに懸濁させ、濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥後、ピンク色結晶として標題化合物 (80 mg, 0.1502 mmol, 49.44%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.21(3H, s), 3.16(3H, s), 5.46(2H, s), 6.76(1H, d, J = 5.4 Hz), 7.05(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.20(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.29(1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34-7.46(6H, m), 7.54(2H, d, J = 6.8 Hz), 7.72(1H, s), 7.91(1H, brs), 8.75(1H, s), 8.77(1H, d, J = 5.4 Hz).

#### 実施例 6 1 8

N- {[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ] -2-フルオロフェニル} -N'-(4-フルオロフェニル) -N-メチルウレア

6-カルバモイル-4-クロロ-7-メトキシキノリン (41 mg, 0.1744 mmol), N-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア (57 mg, 0.2048 mmol) をジメチルスルホキシド (1.0 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (8.4 mg, 0.2093 mmol) を加え、85℃で0.5時間加熱攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶を更にアセトン：ジエチルエーテル＝1：2に懸濁させた後、再び結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、黄色結晶として標題化合物 (46 mg, 0.0961 mmol, 55.13%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.44(3H, s), 4.01(3H, s), 6.44(1H, d, J = 5.4 Hz), 6.99(1H, brs), 7.10(1H, dd, J = 2.4 Hz, 8.4 Hz), 7.34(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.38(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.47(1H, s), 7.59(2H, dd, J = 5.0 Hz, 8.8 Hz), 7.69(1H, brs), 7.81(1H, brs), 8.59(1H, d, J = 5.4 Hz), 8.69(1H, s).

出発原料は以下のように合成した。

#### 製造例 618-1

##### 4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン

3-フルオロ-4-ニトロフェノール (10 g, 63.65 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (120 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (2.68 g, 67.00 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下室温で15分間攪拌した。ここにベンジルブロマイド (7.6 ml, 63.65 mmol) を加え、窒素雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取、水で洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物の粗結晶 (16.06 g, quant.) を得た。更に精製することなく、次の反応に用いた。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.25(2H, s), 7.04(1H, dd, J = 1.6 Hz, 9.2 Hz), 7.27(1H, dd, J = 2.8 Hz, 14.0 Hz), 7.32-7.42(3H, m), 7.46(2H, d, J = 6.8 Hz), 8.15(1H, t, J = 9.2 Hz).

#### 製造例 618-2

##### 4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン

4-ベンジルオキシ-2-フルオロニトロベンゼン粗結晶 (16.06 g, 6

3.65 mmol) をエタノール (1000 ml), 水 (200 ml) に溶解し、電解鉄粉 (14.0 g, 254.60 mmol), 塩化アンモニウム (27.2 g, 509.20 mmol) を加え、4.5 時間加熱還流した。反応溶液を室温近くまで冷却し、不溶物を濾去、エタノールで洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。残さを酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、褐色油状物として標題化合物 (11.25 g, 51.78 mmol, 81.35%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.44(2H, brs), 4.98(2H, s), 6.10(1H, dd,  $J = 2.8 \text{ Hz}, 8.8 \text{ Hz}$ ), 6.68-6.74(2H, m), 7.30-7.43(5H, m).

#### 製造例 618-3

##### N- {1- (1H-ベンゾトリアゾル) メチル} -4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン

4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン (11.25 g, 51.78 mmol) をメタノール (300 ml) に溶解し、1H-ベンゾトリアゾール-1-メタノール (8.11 g, 54.37 mmol) を加えて室温で10時間攪拌した。析出している結晶を濾取し、結晶をエタノールで洗浄、吸引乾燥することにより、無色結晶として標題化合物 (12.01 g, 34.47 mmol, 66.57%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.92(2H, s), 6.07(2H, d,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 6.64(1H, dd,  $J = 2.8 \text{ Hz}, 9.2 \text{ Hz}$ ), 6.78(1H, dd,  $J = 2.8 \text{ Hz}, 9.2 \text{ Hz}$ ), 6.82(1H, m), 6.99(1H, t,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ ), 7.24-7.38(6H, m), 7.53(1H, t,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.99(1H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 8.10(1H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ).

#### 製造例 618-4

##### N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン

N- {1- (1H-ベンゾトリアゾル) メチル} -4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン (14.13 g, 40.56 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (200 ml), メタノール (150 ml), エタノール (50 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (3.06 g, 81.12 mmol) を加え、

室温で2.5時間攪拌した。更に水素化ホウ素ナトリウム (0.78 g, 20.28 mmol) を加え、室温で13.5時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、淡黄色結晶として標題化合物 (5.98 g, 26.31 mmol, 64.87%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.64(3H, d, J = 4.8 Hz), 4.97(2H, s), 5.02(1H, d, J = 4.8 Hz), 6.55(1H, t, J = 9.2 Hz), 6.68(1H, d, J = 9.2 Hz), 6.79(1H, J = 13.2 Hz), 7.25 -7.50(5H, m).

#### 製造例 618-5

N-(4-ベンジルオキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

N-メチル-4-ベンジルオキシ-2-フルオロアニリン (250 mg, 1.0805 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (5.0 ml) に溶解し、水素化ナトリウム (65 mg, 1.6207 mmol, 60% in oil) を加え、窒素雰囲気下95℃で45分間攪拌した。ここに4-フルオロフェニルイソシアネート (0.14 ml, 1.1836 mmol) を加え、窒素雰囲気下85℃で0.75時間攪拌した。さらに4-フルオロフェニルイソシアネート (0.14 ml, 0.5094 mmol) を加え、窒素雰囲気下85℃で0.5時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをNHシリカゲルに吸着させ、NHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン・酢酸エチル系) で精製し、淡黄色油状物として標題化合物 (0.105 g, 0.2881 mmol, 21.67%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.16(3H, s), 3.44(3H, s), 5.01(2H, s), 6.90(1H, d, J = 2.0 Hz), 6.78(1H, dd, J = 2.0 Hz, 8.4 Hz), 6.91(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.19(2H, t, J = 8.4 Hz), 7.30 -7.46(5H, m).

#### 製造例 618-6

N-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)-N-メチルウレア

ル) - N - メチルウレア

N - (4 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロフェニル) - N' - (4 - フルオロフェニル) - N - メチルウレア (105 mg, 0.2881 mmol) をメタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (20 mg) を加え、水素雰囲気下室温で0.75時間攪拌した。触媒を濾去、エタノールで洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。析出した結晶をジエチルエーテルに懸濁後、結晶を濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥し、無色結晶として標題化合物 (57 mg, 0.2048 mmol, 71.10%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.07(3H, s), 6.41(1H, d, J = 1.6 Hz), 6.54(1H, dd, J = 1.6 Hz, 8.4 Hz), 7.00(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.38(2H, t, J = 8.8 Hz), 7.53(2H, dd, J = 4.8 Hz, 8.8 Hz).

実施例 6 1 9N - シクロプロピル - N' - {[4 - (6 - (メトキシ)カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル}] ウレア

N - {[4 - (6 - カルボキシル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル}] - N' - シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 塩酸 O - メチルヒドロキシルアミン (16 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 4 1 2 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (20 mg, 0.0454 mmol, 46.71%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.66(2H, m), 2.56(1H, m), 3.75(3H, s), 3.99(3H, s), 6.54(1H, d, J = 5.0 Hz), 6.82(1H, s), 7.08(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.32(1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50(1H, s), 8.19 - 8.24(2H, m), 8.43(1H, s), 8.67(1H, d, J = 5.0 Hz), 11.46(1H, s).

実施例 6 2 0N - シクロプロピル - N' - {[4 - (6 - (2 - エトキシエチル)カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ] - 2 - フルオロフェニル}] ウレア

N- {[4-(6-カルボキシルー7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル]}-N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-エトキシエチルアミン (17 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 412 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、析出した結晶を濾取した。これをアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (33 mg, 0.0684 mmol, 70.93%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.39-0.44(2H, m), 0.63-0.68(2H, m), 1.14(3H, t, J = 6.6 Hz), 2.57(1H, m), 3.46-3.55(6H, m), 4.04(3H, s), 6.54(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.81(1H, m), 7.08(1H, m), 7.33(1H, dd, J = 2.4 Hz, 11.6 Hz), 7.53(1H, s), 8.19-8.24(2H, m), 8.46(1H, t, J = 5.2 Hz), 8.63(1H, s), 8.68(1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 621

N-シクロプロピル-N'-{[4-(6-(2-フルオロシクロプロピル)カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル]}ウレア

N- {[4-(6-カルボキシルー7-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロフェニル]}-N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-フルオロシクロプロピルアミン・トシル酸塩 (39 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 412 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残さをシリカゲルに吸着させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル・エタノール系) で精製し、得られた結晶をアセトン：ジエチルエーテル = 1 : 3 に懸濁させ、を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄、吸引乾燥後、無色結晶として標題化合物 (12 mg, 0.0256 mmol, 26.35%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42(2H, m), 0.65(2H, m), 1.05-1.18(2H, m), 2.56(1H, m), 2.93(1H, m), 4.01(3H, m), 4.54-4.93(1H, m), 6.54(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.80(1H, m), 7.08(1H, m), 7.32(1H, dd, J = 2.0 Hz, 11.6 Hz), 7.53(1H,



s), 8.22(2H, m), 8.45(1H, m), 8.52(1H, s), 8.67(1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 6 2 2

N- {[ 4 - ( 6 - ( 2 -シアノエチル) カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロフェニル} } - N'-シクロプロピルウレア

N- {[ 4 - ( 6 -カルボキシル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ] - 2-フルオロフェニル} } - N'-シクロプロピルウレア (40 mg, 0.0972 mmol), 2-シアノエチルアミン (14 mg, 0.1945 mmol) を用いて実施例 4 1 2 と同様の反応を行った。反応終了後、反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。得られた結晶をアセトンに懸濁、ジエチルエーテルで希釈、結晶濾取、ジエチルエーテル洗浄、吸引乾燥後、淡黄色結晶として標題化合物 (18 mg, 0.0684 mmol, 39.96%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.41(2H, m), 0.63-0.66(2H, m), 2.56(1H, m), 2.82(2H, t, J = 6.4 Hz), 3.57(2H, q, J = 6.4 Hz), 4.03(3H, s), 6.54(1H, d, J = 5.2 Hz), 6.81(1H, m), 7.08(1H, m), 7.32(1H, dd, J = 2.4 Hz, 11.6 Hz), 7.54(1H, s), 8.18-8.26(2H, m), 8.61(1H, s), 8.68(1H, d, J = 5.2 Hz), 8.73(1H, m).

#### 実施例 6 2 3

N- [ 4 - ( 6 -カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-メチルフェニル] - N'-メチルウレア

[ 4 - ( 6 -カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ-2-メチルフェニル] カーバミックアシド フェニルエステル (70 mg) をジメチルスルホキサイド (0.8 ml) に加え、ここにメチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0.4 ml) を加えて、5 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (48 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 2.20(3H, s), 2.65(3H, d, J=4.8Hz), 4.01(3H, s), 6.38-6.47(2H, m), 7.00-7.05(1H, m), 7.09(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.74(1H, s), 7.84(1H, brs), 7.86-7.92(1H, m), 8.63(1H, d, J=5.2Hz), 8.66(1H, s)



実施例 6 2 4

*N*-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチル-フェニル]-*N*'-エチルウレア

[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-メチル-フェニル]-カーバミックアシド フェニルエステル (65 mg) をジメチルスルホキサイド (1.0 ml) に加え、ここにエチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0.37 ml) を加えて、5 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (38 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 1.06(3H, t, J=7.2Hz), 2.20(3H, s), 3.06 -3.16(2H, m), 4.01(3H, s), 6.44(1H, d, J=5.6Hz), 6.49 -6.45(1H, m), 7.00 -7.04(1H, m), 7.09(1H, d, J=2.8Hz), 7.49(1H, s), 7.68(1H, s), 7.71(1H, brs), 7.84(1H, brs), 7.88-7.95(1H, m), 8.63(1H, d, J=5.6Hz), 8.66(1H, s)

実施例 6 2 5

*N*-[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル]-*N*'-シクロプロピルウレア

シクロプロピルアミン (0.05 ml) をジメチルスルホキサイド (0.5 ml) に加え、ここに [2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]オキシ)-4-キノリル]オキシ)フェニル]カーバミックアシド フェニル エステル (66 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (33 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.38-0.45(2H, m), 0.61 -0.69(2H, m), 1.30 -1.55(6H, m), 1.92-2.02(2H, m), 2.30 -2.50(6H, m), 2.53 -2.59(1H, m), 4.33(2H, t, J=6.0Hz), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.82 -6.86(1H, m), 7.07-7.13(1H, m), 7.31-7.37(1H, m), 7.61(1H, s), 8.20 -8.29(2H, m), 8.72 -8.77(2H, m)

出発物は以下のように合成した。

製造例 6 2 5 - 1

[2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]

オキシ) -4-キノリル] オキシ) フェニル] カーバミック アッシド フェニル  
エステル

2-フルオロ-4-([6-シアノ-7-([3-(1-ピペリジノ)プロピル]  
オキシ)-4-キノリル] オキシ) フェニルアミン (66 mg) より製造例 141-1  
に記載の方法で表記化合物 (33 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 1.40-1.75(6H, m), 1.90-2.15(4H, m), 2.50-2.67(2H, m), 3.13-3.27(2H, m), 4.30-4.38(2H, m), 6.54(1H, d, J=5.2Hz), 6.97-7.06(2H, m), 7.20-7.30(6H, m), 8.01(1H, s), 8.27(1H, brs), 8.66(1H, s), 8.72(1H, d, J=5.2Hz)

実施例 626

N-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]-N'-メチルウレア

[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル] カーバミック アッシド フェニル エステル (1.17 g) をジメチルホルムアミド (6 ml) に加え、ここにメチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0.4 ml) を加えて、室温で 10 分間攪拌した。ここに水 (15 ml) を加えて、析出した結晶を濾取し、これをエチルエーテルで洗浄して表題化合物 (968 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 2.66(3H, d, J=4.0Hz), 5.45(2H, s), 6.59(1H, d, J=5.2Hz), 6.86-6.92(1H, m), 7.24(1H, dd, J=8.8, 4.8Hz), 7.32-7.57(6H, m), 7.71(1H, s), 8.12(1H, s), 8.21-8.28(1H, m), 8.73(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s)

出発物は以下のように合成した。

製造例 626-1

[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]-カーバミック アッシド フェニル エステル

4-(4-アミノ-3-クロロフェニル)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン (1.68 g) より製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物 (1.69 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 5.28(2H, s), 6.44(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.09(1H, dd,  $J=2.8, 9.2\text{Hz}$ ), 7.13 -7.50(13H, m), 8.24 -8.30(1H, m), 8.60 -8.65(2H, m)

#### 実施例 6 2 7

$N$ -[2-クロロ-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]- $N'$ -メチルウレア

トリフルオロ酢酸 (10 ml) に  $N$ -[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2-クロロフェニル]- $N'$ -メチルウレア (968 mg) とチオアニソール (3.7 ml) を加えて、50°Cで終夜攪拌した。これを減圧下濃縮後、酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄し表題化合物 (849 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 2.66(3H, d,  $J=4.0\text{Hz}$ ), 5.30(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.37(1H, s), 6.83 -6.90(1H, m), 7.12 -7.16(1H, m), 7.33 -7.35(1H, m), 8.00(1H, s), 8.08(1H, brs), 8.14 -8.19(2H, m)

#### 実施例 6 2 8

$N$ -(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)- $N'$ -メチルウレア

$N$ -[2-クロロ-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]- $N'$ -メチルウレア (600 mg) をジメチルホルムアミド (4 ml) に加え、ここに  $p$ -トルエンスルホン酸 (2R)-グリシジル エステル (484 mg)、炭酸カリウム (450 mg) を加え、50°Cで4時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水 飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで再結晶し、表記化合物 (650 mg) を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm) 2.68(3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 2.80 -2.96(2H, m), 3.45-3.51(1H, m), 4.18(1H, dd,  $J=11.6, 6.4\text{Hz}$ ), 4.73(1H, dd,  $J=11.6, 2.0\text{Hz}$ ), 6.61(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.86 -6.93(1H, m), 7.26(1H, dd,  $J=9.2, 2.8\text{Hz}$ ), 7.51(1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.66(1H, s), 8.14(1H, s), 8.27(1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.75(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.78(1H, s)

実施例 6 2 9

*N*-(4-{6-シアノ-7-[(2*R*)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-*N*'-メチルウレア

*N*-(4-{6-シアノ-7-[(2*R*)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-*N*'-メチルウレア (110 mg) にテトラヒドロフラン 1.0 ml とピロリジン (0.10 ml) を加えて 60℃ で 2 時間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (65 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 1.55-1.73(4H, m), 2.45-2.58(5H, m), 2.68-2.77(4H, m), 4.00-4.06(1H, m), 4.22(1H, dd, *J*=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, *J*=10.4, 3.2Hz), 5.00-5.05 (1H, m), 6.59(1H, d, *J*=5.2Hz), 6.86-6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, *J*=9.2, 2.8Hz), 7.51(1H, d, *J*=2.8Hz), 7.63(1H, s), 8.14(1H, brs), 8.27(1H, dd, *J*=9.2, 2.8Hz), 8.72-8.76(2H, m).

実施例 6 3 0

*N*-(4-{6-シアノ-7-[(2*R*)-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-1-イルプロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-*N*'-メチルウレア

*N*-(4-{6-シアノ-7-[(2*R*)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-*N*'-メチルウレア (110 mg) にテトラヒドロフラン 2.0 ml とピペリジン (0.20 ml) を加えて 60℃ で 3 時間加熱した。この反応溶液を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール系) で精製し、表記化合物 (80 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 1.30-1.42(2H, m), 1.45-1.57(4H, m), 2.35-2.50(6H, m), 2.68(3H, d, *J*=4.4Hz), 4.00-4.08(1H, m), 4.22(1H, dd, *J*=10.4, 6.0Hz), 4.32(1H, dd, *J*=10.4, 3.2Hz), 4.93-4.97(1H, m), 6.59(1H, d, *J*=5.6Hz), 6.86-6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, *J*=9.2, 2.8Hz), 7.51(1H, d, *J*=2.8Hz), 7.64(1H,

s), 8.14(1H, brs), 8.27(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 8.72 -8.76(2H, m).

### 実施例 6 3 1

N-(4-{6-シアノ-7-[3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシプロポキシ]キノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア

N-(4-{6-シアノ-7-[(2R)-オキシラン-2-イル]メトキシキノリン-4-イルオキシ}-2-クロロフェニル)-N'-メチルウレア (100 mg) にテトラヒドロフラン 3.0 ml とジエチルアミン (1.50 ml) を加えて 60℃で5時間加熱した。この反応溶液をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) で精製し、表記化合物 (75 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.98(6H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.70(9H, m), 3.93-4.00(1H, m), 4.23(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.6Hz), 4.93(1H, brs), 6.59(1H, d, J=5.6Hz), 6.86-6.93(1H, m), 7.26(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 7.51(1H, d, J=2.8Hz), 7.63(1H, s), 8.14(1H, brs), 8.27(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 8.72-8.76(2H, m).

### 実施例 6 3 2

メチル 4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

フェニル N-(2-クロロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (1.92 g, 4.00 mmol) 及び 40% メチルアミン (メタノール溶液) (2 ml) をジメチルホルムアミド (8 ml) 中、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.41 g, 3.39 mmol, 85 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.89 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.25 (1H, dd,

$J = 2.8, 9.0 \text{ Hz}$ ), 7.50 (1H, d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ ), 7.54 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ).

### 実施例 6 3 3

#### 4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.31 g, 3.15 mmol) にメタノール(14 ml)、2規定水酸化ナトリウム水溶液(7 ml)を加え、60℃にて30分間撹拌した。反応液を室温まで放冷し、2規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した白色結晶をろ取、十分水洗後、60℃にて乾燥し、表記化合物(1.26 g, 3.15 mmol, 100 %)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.68 (3H, d,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ ), 3.98 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ ), 6.89 (1H, q,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ ), 7.25 (1H, dd,  $J = 2.8, 9.0 \text{ Hz}$ ), 7.48-7.53 (2H, m), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ ), 8.54 (1H, s), 8.69 (1H, d,  $J = 5.0 \text{ Hz}$ ), 13.12 (1H, brs).

### 実施例 6 3 4

#### N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.100 ml)、トリエチルアミン (0.250 ml) および 1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) (トリ(ジメチルアミノ))フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (221 mg, 0.500 mmol) を順次室温にて加えた後、15時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (85.0 mg, 0.204 mmol, 82 %) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.68 (3H, d,  $J = 4.2 \text{ Hz}$ ), 2.84 (3H, d,  $J$

= 4.2 Hz), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.36 (1H, q, J = 4.2 Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 6 3 5

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と 2.0 M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (93.0 mg, 0.217 mmol, 87%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.28-3.38 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.87 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.51 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.38 (1H, m), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 6 3 6

N 6-シクロプロピル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) とシクロプロピルアミンから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (66.0 mg, 0.150 mmol, 60%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.59 (2H, m), 0.69 (2H, m), 2.68 (3H, d, J = 4.8 Hz), 2.87 (1H, m), 3.99 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.8 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.34 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.41 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 6 3 7

N 6 - メトキシ - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( メチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( メチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド ( 100 mg, 0.250 mmol ) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 ( 51.0 mg, 0.118 mmol, 47 % ) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.56 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.74 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.46 (1H, s).

実施例 6 3 8

N 6 - ( 2 - メトキシエチル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( メチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( メチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド ( 100 mg, 0.250 mmol ) と 2 - メトキシエチルアミンから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 ( 71.0 mg, 0.154 mmol, 62% ) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.30 (3H, s), 3.46-3.52 (4H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.46 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 6 3 9

N 6 - ( 2 - フルオロエチル ) - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( メチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( メチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド ( 100 mg, 0.250 mmol ) と 2 - フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから、実施例 6 3 4 と同様な手法



により表記化合物 (86.0 mg, 0.192 mmol, 77%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.59 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.50 (1H, m), 4.62 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.58 -8.62 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 6 4 0

N 6 - ((2 R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と R - テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (81.0 mg, 0.167 mmol, 67%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.62 (1H, m), 1.80 -2.00 (3H, m), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.40 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J = 3.6, 14.0 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 4.0, 14.0 Hz), 3.99 (1H, m), 4.02 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.43 (1H, m), 8.61 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 6 4 1

N 6 - ((2 S) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - ((メチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と S - テトラヒドロフルフリルアミン) から、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (85.0 mg, 0.175mmol, 70%) を白色粉末として得た。

#### 実施例 6 4 2

N 6 - (2-エトキシエチル) - 4 - (3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4 - (3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) と 2-エトキシエチルアミンから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (94.0 mg, 0.199 mmol, 80%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.15 (3H, t, J = 6.8 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.45-3.56 (6H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.89 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 8.46 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 6 4 3

N 6 - イソブトキシ - 4 - (3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4 - (3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (100 mg, 0.250 mmol) とイソブトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 6 3 4 と同様な手法により表記化合物 (72.0 mg, 0.152 mmol, 61%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.97 (1H, m), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.71 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.89 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 8.36 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.35 (1H, br s).

#### 実施例 6 4 4

4 - (3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ((2 R) - 3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ) - 6-キノリンカルボキサミド

4 - (3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (372.0mg,

0.90mmol) に対し、(2R) オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネート (308mg, 1.35mmol)、炭酸カリウム (149mg, 1.08mmol)、ジメチルホルムアミド (9ml) を加え、60℃にて6時間攪拌した。次いでジエチルアミン (2ml) を添加し、さらに 50℃にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液；酢酸エチル：メタノール=95：5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、ジエチルエーテルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (177.5mg, 0.327mmol, 36.3%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 0.94 (6H, t, J=7.2Hz), 2.44-2.60 (7H, m), 3.98 (1H, m), 4.21 (1H, dd, J=5.6, 10.0Hz), 4.31 (1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.09 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.24 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.81 (1H, s).

#### 実施例 6 4 5

#### N 6—メチル—7—(ベンジルオキシ)—4—(3—クロロ—(4—((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—6—キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様な手法により、フェニル N—(4—(7—(ベンジルオキシ)—6—(メチルアミノ)カルボニル—4—キノリル)オキシ—2—クロロフェニル)カルバメート (645mg, 1.16mmol) と 2 M メチルアミン—テトラヒドロフラン溶液から表記化合物 (466mg, 0.950mmol, 81.6%) を淡褐色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 2.66 (3H, d, J=4.4Hz), 2.81 (3H, d, J=4.4Hz), 5.42 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, q, J=4.4Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.30-7.45 (4H, m), 7.52-7.55 (3H, m), 8.10 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=9.2Hz), 8.38 (1H, q, J=4.4Hz), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=5.2Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 6 4 5—1

フェニル 4-(((2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキサ-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシベンゾエート

フェニル 4-アミノサリチレート (42.2 g, 184 mmol) に対し、メルドラム酸 (29.2 g, 202 mmol)、オルトギ酸 トリエチル (200 ml) 及びイソプロパノール (200 ml) を加え、100℃にて1時間加熱撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、さらに一晩撹拌した。析出した結晶をろ取、イソプロパノール及びジエチルエーテルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (69.5 g, 181 mmol, 99%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.69 (6H, s), 7.21 -7.28 (2H, m), 7.29 -7.36 (3H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 8.04 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.64 (1H, s), 10.5 2 (1H, br s), 11.24 (1H, br s).

製造例 6 4 5-2

フェニル 7-(ベンジルオキシ)-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシレート

フェニル 4-(((2, 2-ジメチル-4, 6-ジオキソ-1, 3-ジオキサ-5-イリデン)メチル)アミノ)-2-ヒドロキシベンゾエート (11.5 g, 0.030 mmol)、ベンジルブロミド (5.64 g, 0.033 mmol) 及び炭酸カリウム (4.56 g, 0.033 mmol) をジメチルホルムアミド (45 ml) 中、80℃にて3時間撹拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、エタノールに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、白色結晶を得た。得られた粗結晶を Dowtherm A (ダウサーム A) (50 ml) 中、200℃にて1時間加熱撹拌した。反応液を室温まで放冷した後、ジエチルエーテル (25 ml) を加え、さらに一晩撹拌した。析出した結晶をろ取、ジエチルエーテルで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.20 g, 3.23 mmol, 11%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 5.33 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.19 (1H, s), 7.21-7.27 (2H, m), 7.28-7.36 (2H, m), 7.36-7.43 (2H, m), 7.43-7.50 (2H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.90 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.71 (1H,

s), 11.79 (1H, br s).

#### 製造例 6 4 5 - 3

##### N 6 - メチル - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド

フェニル 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 6 - キノリンカルボキシレート (1.20g, 3.23mmol) にチオニルクロリド(12ml)と触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、攪拌下に2時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、トルエンで2回共沸後、残差をジメチルホルムアミド(20ml)に懸濁させ、氷水浴冷却下に40%メチルアミン-メタノール溶液(5ml)を徐々に加えて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン(1:1)と水で分配し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、ジエチルエーテル、次いでヘキサンを加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物(947mg, 2.90mmol, 89.7%)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 2.97 (3H, d, J=4.8Hz), 5.35 (2H, s), 7.40-7.52 (6H, m), 7.64 (1H, s), 7.91 (1H, m), 8.75 (1H, q, J=4.8Hz), 9.16 (1H, s).

#### 製造例 6 4 5 - 4

##### N 6 - メチル - 4 - (4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ) - 7 - (ベンジルオキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (624mg, 4.35mmol) をジメチルスルホキシド(15ml)に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム(174mg, 4.35mmol)を徐々に加えて30分間攪拌した。N 6 - メチル - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド (947mg, 2.90mmol) を加え、100℃にて2時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を1N水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.098g, 2.53mmol, 87.3%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.96 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 4.10 (2H, m), 5.35 (2H, s), 6.46 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.84 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.39 -7.54 (5H, m), 7.58 (1H, s), 7.95 (1H, br), 8.62 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.28 (1H, s).

#### 製造例 6 4 5 - 5

フェニル N—(4—(7—(ベンジルオキシ)—6—(メチルアミノ)カルボニル—4—キノリル)オキシ—2—クロロフェニル)カルバメート

製造例 1 7 と同様にして N 6—メチル—4—(4—アミノ—3—クロロフェノキシ)—7—(ベンジルオキシ)—6—キノリンカルボキサミド (1.098g, 2.53mmol) から表記化合物 (1.291g, 2.33mmol, 92.1%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 2.96 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 5.35 (2H, s), 6.50 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J=2.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.19 -7.30 (6H, m), 7.40 -7.52 (6H, m), 7.61 (1H, s), 7.95 (1H, m), 8.30 (1H, q,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.67 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 9.27 (1H, s).

#### 実施例 6 4 6

N 6—メチル—7—(ベンジルオキシ)—4—(3—クロロ—4—((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—6—キノリンカルボキサミド

実施例 1 1 と同様な手法により、フェニル N—(4—(7—(ベンジルオキシ)—6—(メチルアミノ)カルボニル—4—キノリル)オキシ—2—クロロフェニル)カルバメート (645mg, 1.16mmol) と 2 M エチルアミン—テトラヒドロフラン溶液から表記化合物 (579mg, 1.15mmol, 98.4%) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H}$ -NMR Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.06 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.81 (3H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3.11 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.51 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.99 (1H, m), 7.19 (1H, dd,  $J=2.8, 9.2\text{Hz}$ ), 7.30 -7.45 (4H, m), 7.52 -7.55 (3H, m), 8.06 (1H, s), 8.24 (1H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, q,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

#### 実施例 6 4 7

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—ヒドロキシ—6—キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (466.3mg, 0.95mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (365.7mg, 0.91mmol, 96.1%) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 2.66 (3H, brs), 2.85 (3H, brs), 6.37 (1H, m), 6.86 (1H, m), 7.10-7.30 (2H, m), 7.45 (1H, m), 8.09 (1H, brs), 8.22 (1H, m), 8.56 (1H, m), 8.84 (1H, brs).

#### 実施例 6 4 8

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (578.5mg, 1.15mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (431.4mg, 1.04mmol, 90.8%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.85 (3H, brs), 3.12 (2H, m), 6.36 (1H, m), 6.98 (1H, m), 7.20-7.24 (2H, m), 7.45 (1H, d, J=2.8Hz), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.55 (1H, m), 8.84 (1H, s).

#### 実施例 6 4 9

t e r t-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-(メチルアミノカルボニル)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (120mg, 0.299mmol) と t e r t-ブチル 4-(ブromoメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート から表記化合物 (98.4mg, 0.165mmol, 55.0%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.17-1.33 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.75 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.66 (3H, d, J=4.4Hz), 2.77 (1H, m), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 3.97 (2H, m), 4.10 (2H, d, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85

(1H, q, J=4.4Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.18 (1H, q, J=4.8Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2 Hz).

#### 実施例 6 5 0

t e r t—ブチル 4—(((4—(3—クロロ—4—((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—6—(メチルアミノカルボニル)—7—キノリル)オキシ)メチル)—1—ピペリジンカルボキシレート

実施例 7 と同様の手法により、N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—ヒドロキシ—6—キノリンカルボキサミド (143mg, 0.345mmol) と t e r t—ブチル 4—(ブromoメチル)—1—ピペリジンカルボキシレートから表記化合物 (119.5mg, 0.195mmol, 56.6%) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.18 -1.26 (3H, m), 1.39 (9H, s), 1.76 (2H, m), 2.06 (1H, m), 2.77 (1H, m), 2.81 (3H, d, J=4.8Hz), 3.12 (2H, m), 3.98 (2H, m), 4.10 (2H, d, J=6.0Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.18 (1H, q, J=4.8Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.43 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 5 1

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—((1—メチル—4—ピペリジル)メトキシ)—6—キノリンカルボキサミド

t e r t—ブチル 4—(((4—(3—クロロ—4—((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—6—(メチルアミノカルボニル)—7—キノリル)オキシ)メチル)—1—ピペリジンカルボキシレート (98.4mg, 0.165mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残渣をテトラヒドロフラン (2ml) —メタノール (2ml) に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.3ml)、酢酸 (0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (21mg,



0.33mmol) を室温にて順次加えて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル—テトラヒドロフラン (1 : 1) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、酢酸エチル—ヘキサン (1 : 5) から結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (64.2mg, 0.125mmol, 76.2%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.34 (2H, m), 1.72 -1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.66 (3H, d, J=4.4Hz), 2.77 -2.83 (5H, m), 4.08 (2H, d, J=6.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.85 (1H, q, J=4.8Hz), 7.20 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, q, J=4.4Hz), 8.22 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 5 2

N 6 - メチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - ( ( 1 - メチル - 4 - ピペリジル ) メトキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド

tert - ブチル 4 - ( ( ( 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 6 - ( メチルアミノカルボニル ) - 7 - キノリル ) オキシ ) メチル ) - 1 - ピペリジincarボキシレート (119.5mg, 0.195mmol) にトリフルオロ酢酸 (1ml) を室温にて加え、2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残渣をテトラヒドロフラン (2ml) —メタノール (2ml) に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.3ml)、酢酸 (0.05ml)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (25mg, 0.39mmol) を室温にて順次加えて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチル—テトラヒドロフラン (1 : 1) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で分配し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、酢酸エチル—ヘキサン (1 : 5) から結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (78.3mg, 0.149mmol, 76.2%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.34 (2H, m),

1.72-1.89 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.76 -2.82 (5H, m), 3.12 (2H, m), 4.08 (2H, d, J=6.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.97 (1H, m), 7.19 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.44 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 8.04 (1H, s), 8.19 (1H, q, J=4.4Hz), 8.24 (1H, d, J=8.8Hz), 8.45 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=5.2Hz).

### 実施例 6 5 3

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (120mg, 0.299mmol) に対し、(2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (103mg, 0.499mmol)、炭酸カリウム (50mg, 0.359mmol)、ジメチルホルムアミド (3ml) を加え、60℃にて7時間攪拌した。次いでジエチルアミン (1.5ml) を添加し、さらに 60℃にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1:1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95:5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル-ヘキサン (1:1) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (71.8mg, 0.135mmol, 45.2%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 2.40 -2.60 (6H, m), 2.66 (3H, d, J=4.8Hz), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.12 (1H, d, J=4.0Hz), 6.5 2 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, q, J=4.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.2Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

### 実施例 6 5 4

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)

—6—キノリンカルボキサミド

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—ヒドロキシ—6—キノリンカルボキサミド(143mg, 0.345mmol)から、実施例 6 5 3 と同様な手法により表記化合物 (92.4mg, 0.170mmol, 49.3%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95 (6H, t, J=7.2Hz), 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.60 (6H, m), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 3.12 (2H, m), 4.00 (1H, m), 4.18 (1H, dd, J=6.0, 9.6Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.2, 9.6Hz), 5.12 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, s).

実施例 6 5 5

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロポキシ)—6—キノリンカルボキサミド

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—ヒドロキシ—6—キノリンカルボキサミド(120mg, 0.299mmol)に対し、(2R)オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネート (103mg, 0.499mmol)、炭酸カリウム (50mg, 0.359mmol)、ジメチルホルムアミド (3ml) を加え、60°Cにて7時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ピロリジン (0.5ml) を添加し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル—テトラヒドロフラン (1 : 1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル : メタノール = 95 : 5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル—ヘキサン (1 : 1) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (79.3mg, 0.150mmol, 50.2%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.64-2.69 (4H, m), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 4.06 (1H, m), 4.17 (1H, m), 4.33 (1H, dd,

J=3.6, 10.4Hz), 5.23 (1H, d, J=4.8Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, q, J=4.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.2Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

#### 実施例 6 5 6

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド(143mg, 0.345mmol) から、実施例 6 5 5 と同様な手法により表記化合物 (94.8mg, 0.175mmol, 50.7%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.66 (1H, dd, J=6.4, 12.4Hz), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 3.12 (2H, m), 4.06 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.33 (1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.23 (1H, d, J=5.2Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.98 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

#### 実施例 6 5 7

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア 65 mg をテトラヒドロフラン 2 ml に溶かしテトラブチルアンモニウムフロリド (テトラヒドロフラン 1 M 溶液) を 0.5 ml 滴下して、3 時間リフラックスした。室温に戻して水を加え攪拌し、析出た結晶を濾取して水、及びエーテ

ルーヘキサン = 1 : 1 で洗い減圧乾燥して表題化合物 25 mg を得た。

MS Spectrum (ESI): 519 (M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.38-0.43 (2H, m), 0.62-0.68 (2H, m), 0.99 (6H, t, J=7.3 Hz), 2.53-2.61 (5H, m), 2.80 (2H, t, J=6.9 Hz), 4.08 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.79-6.84 (1H, m), 6.91 (1H, s), 7.01-7.07 (3H, m), 7.26 (1H, dd, J=2.9, 11.2 Hz), 7.88 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.05-8.16 (1H, m), 8.18 (1H, brs), 8.28 (1H, s), 12.68 (1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 657-1

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-(トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-クロロ-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 490 mg に 3-フルオロ-4-ニトロフェノール 248 mg、2,6-ルチジン 0.208 ml、N-メチルピロリジン 1 ml を加え 130℃ にて 24 時間攪拌した。その後室温に戻して、水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し有機層を飽和食塩水で洗い硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）に付し、表題化合物 472 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.08 (9H, s), 0.87 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.63 (2H, t, J=7.4 Hz), 5.20 (2H, s), 5.61 (2H, s), 6.83 (1H, s), 7.00-7.80 (11H, m), 8.30 (1H, t, J=8.6 Hz), 8.40 (1H, s).

#### 製造例 657-2

4-(6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニルアミン

6-(4-ベンジルオキシフェニル)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-7-(トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-

—d] ピリミジン 470mg に鉄粉 400mg、塩化アンモニウム 1g、エタノール 20ml、テトラヒドロフラン 10ml、水 10ml を加え 85℃にて 3 時間攪拌した。室温に戻した後、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加え分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮して NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン—酢酸エチル）に付し、表題化合物 263mg を得た。

MS Spectrum(ESI):557(M+1).

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09(9H,s), 0.85(2H, t, J=8.9Hz), 3.61(2H, t, J=8.9Hz), 5.09-5.13(2H,m), 5.19(2H, s), 5.59(2H, s), 6.60(1H, s), 6.79-6.73(2H,m), 7.03(1H, d, J=11.5Hz), 7.16(2H, d, J=9.6Hz), 7.32-7.50(5H,m), 7.70(2H, d, J=9.6Hz), 8.40(1H,s).

#### 製造例 657-3

N—(4—(6—(4—ベンジルオキシフェニル)—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルオキシ)—2—フルオロフェニル)—N′—シクロプロピルウレア

4—[6—(4—ベンジルオキシフェニル)—7—(トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルオキシ]—2—フルオロフェニルアミン 261mg をジメチルホルムアミド 3ml に溶かし、ピリジン 0.053ml、クロロ炭酸フェニル 0.082ml を加え室温で 2 時間攪拌した後、シクロプロピルアミン 0.081ml を加え終夜攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて分液抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムにて乾燥、濃縮してシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン—酢酸エチル）に付し、表題化合物 265mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.09(9H,s), 0.38-0.43(2H,m), 0.60-0.70(2H,m), 0.87(2H, t, J=7.5Hz), 2.50-2.60(1H,m), 3.61(2H, t, J=7.5Hz), 5.20(2H, s), 5.60(2H, s), 6.61(1H, s), 6.68-6.72(1H,m), 7.04(1H, d, J=8.3Hz), 7.18(2H, d, J=9.0Hz), 7.28(1H, dd, J=3.4, 11.7Hz), 7.32-7.53(5H,m), 7.72(2H, d, J=9.0Hz), 8.10(1H, t, J=8.2Hz), 8.18(1H, brs), 8.40(1H,s).

製造例 6 5 7 - 4

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

1-(4-(6-(4-ベンジルオキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-3-シクロプロピルウレア 263 mg をエタノール 7 ml、テトラヒドロフラン 3 ml に溶かし、酸化白金 30 mg を加え、室温、常圧下で水素雰囲気下に終夜撹拌した後、セライト濾過して、減圧濃縮した。残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサーン-酢酸エチル）に付し、表題化合物 160 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) -0.08(9H,s), 0.39-0.43(2H,m), 0.61-0.68(2H,m), 0.86(2H, t, J=7.5Hz), 2.50-2.60(1H,m), 3.61(2H, t, J=7.5Hz), 5.58(2H, s), 6.63(1H, s), 6.78-6.82(1H,m), 6.90(2H, d, J=8.6Hz), 7.01-7.07(1H, m, ), 7.28(1H, dd, J=3.3, 11.9Hz), 7.60(2H, d, J=8.6Hz), 8.06-8.13(1H, m, ), 8.19(1H,brs), 8.40(1H,s).

製造例 6 5 7 - 5. N-シクロプロピル-N'-(4-(6-(4-(2-ジエチルアミノエトキシ)-フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-2-フェニル)ウレア 100 mg をジメチルホルムアミド 1 ml に溶かし 2-クロロエチルジエチルアミン塩酸塩 110 mg、炭酸カリウム 126 mg を加え、80℃で15時間撹拌した。その後室温に戻して水を加え酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサーン-酢酸エチル）に付し、表題化合物 67 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):649(M+1).

#### 実施例 6 5 8

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)-フェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジノプロポキシ)-フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)ウレア 63 mg から実施例 6 5 7 と同様の方法で表題化合物 30 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):547(M+1),

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 0.38-0.43(2H,m), 0.60-0.69(2H,m), 1.65-1.72(4H,m), 2.45-2.70(7H,m, covered by DMSO peak), 3.90-4.10(3H,m), 4.96(1H, brs) 6.91(1H, s), 6.76-6.80(1H,m), 7.01-7.07(3H,m), 7.26(1H, dd, J=10.9, 2.4Hz), 7.88(2H, d, J=9.1Hz), 8.06-8.14(1H, m), 8.15(1H, brs), 8.28(1H, s), 12.60(1H, brs)

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 6 5 8-1

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジノプロポキシ)-フェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)ウレア

N-シクロプロピル-N'-(2-フルオロ-4-(6-(4-ヒドロキシフェニル)-7-(2-トリメチルシラニルエトキシメチル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)ウレア 89 mg をジメチルホルムアミド 2 ml に溶かし p-トルエンスルホン酸 (2R)-(-)-グリシジルエステル 111 mg (3 当量)、炭酸カリウム 112 mg (5 当量) を加え、65℃で終夜攪拌した。その後室温に戻して静置し、上澄みをデカンテーションした。(ジメチルホルムアミド 1.8 ml 分) そこへピロリジン 0.1 ml を加え、



65℃で3時間攪拌した。その後水を加え酢酸エチルーテトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を濃縮してNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン—酢酸エチル）に付し、表題化合物63mgを得た。

MS Spectrum(ESI):677(M+1).

#### 実施例 659

N—シクロプロピル—N′—(4—(6—(4—(3—ジエチルアミノ—(2R)—2—ヒドロキシプロポキシ)—フェニル)—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルオキシ)—2—フルオロフェニル)ウレア

N—シクロプロピル—N′—(4—(6—(4—(3—ジエチルアミノ—(2R)—2—ヒドロキシプロポキシ)—フェニル)]—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルオキシ)—2—フルオロフェニル)ウレア5mgから実施例657と同様の方法で表題化合物1mgを得た。

MS Spectrum(ESI):549(M+1).

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 659-1

N—シクロプロピル—N′—(4—(6—(4—(3—ジエチルアミノ—(2R)—2—ヒドロキシプロポキシ)—フェニル))—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルオキシ)—2—フルオロフェニル)ウレア

N—シクロプロピル—N′—(2—フルオロ—4—(6—(4—ヒドロキシフェニル)—7—(2—トリメチルシラニルエトキシメチル)—7H—ピロロ[2,3-d]ピリミジン—4—イルオキシ)—2—フェニル)ウレア89mgをジメチルホルムアミド2mlに溶かしp—トルエンスルホン酸(2R)—(—)—グリシジルエステル111mg(3当量)、炭酸カリウム112mg(5当量)を加え、65℃で終夜攪拌した。その後室温に戻して静置し、上澄みをデカンテーションした。(ジメチルホルムアミド0.2ml分)そこへテトラヒドロフラン1ml、ジエチルアミン0.4mlを加え、65℃で30時間攪拌した。その後水を加え酢酸エチルーテトラヒドロフランにて分液抽出した。有機層を濃縮してNHシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサノー酢酸エチル）に付し、表題化合物 5 mg を得た。

MS Spectrum(ESI):679(M+1).

#### 実施例 6 6 0

7-（ベンジルオキシ）-4-（3-クロロ-（4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 7-（ベンジルオキシ）-4-（3-クロロ-（4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-6-キノリンカルボキシレート (2.218g, 4.28mmol) にメタノール(30ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え、60℃にて 1 時間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、1 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した淡褐色結晶をろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥し、表記化合物(2.121g, 4.21mmol, 98.3%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.43 (2H, m), 0.67 (2H, m), 2.57 (1H, m), 5.40 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 7.21 (1H, d, J=2.8Hz), 7.26 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.32-7.44 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (2H, d, J=6.8Hz), 7.60 (1H, s), 8.00 (1H, s), 8.28 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 8.57 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 6 1

N 6-メチル-7-（ベンジルオキシ）-4-（3-クロロ-4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-6-キノリンカルボキサミド

7-（ベンジルオキシ）-4-（3-クロロ-（4-（（シクロプロピルアミノ）カルボニル）アミノ）フェノキシ）-6-キノリンカルボキシリック アシド (1.056g, 2.10mmol) をジメチルホルムアミド(10ml)に窒素雰囲気下に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液(2ml), トリエチルアミン(1ml), (1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)（トリ（ジメチルアミノ））フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (1.11g, 2.52mmol) を順次室温にて加えた後、6 時間攪拌した。反応液に水を加えて結晶を析出させ、ろ取、十分水洗後、70℃にて乾燥することにより、表記化合物 (988mg, 1.91mmol, 91.2%)

を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.82 (3H, d, J=4.4Hz), 5.42 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.30 -7.55 (7H, m), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=8.8Hz), 8.38 (1H, q, J=4.4Hz), 8.49 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 6 2

N 6 - エチル - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド

7 - (ベンジルオキシ) - 4 - (3 - クロロ - (4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (1.056g, 2.10mmol) と 2 M エチルアミン - テトラヒドロフラン溶液から、実施例 6 6 1 と同様な手法により表記化合物 (1.022g, 1.92mmol, 91.8%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.04 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (1H, m), 3.25 -3.31 (2H, m), 5.39 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.32 -7.44 (3H, m), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.56 (2H, d, J=7.2Hz), 7.59 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=8.8Hz), 8.34 (1H, t, J=7.2Hz), 8.49 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 6 3

N 6 - メチル - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - メチル - 7 - (ベンジルオキシ) - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 6 - キノリンカルボキサミド (983mg, 1.90mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (811mg, 1.90mmol, 定量的) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.85 (3H, s), 6.32 (1H, br), 7.18 -7.24 (4H, m), 7.45 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.51 (1H, m), 8.81 (1H, s).

実施例 6 6 4

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-7-(ベンジルオキシ)-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド)(1.016g, 1.91mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物(845mg, 1.91mmol, 定量的)を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (1H, m), 3.36 (2H, m), 6.41 (1H, d, J=5.2Hz), 7.15-7.35 (4H, m), 7.49 (1H, d, J=2.4Hz), 7.97 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J=4.0, 9.2Hz), 8.60 (1H, d, J=5.2Hz), 8.88 (1H, s), 12.68 (1H, br).

実施例 6 6 5

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (213.4mg, 0.50mmol) と 1-(3-クロロプロピル)ピロリジン ヒドロクロリド から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (78.4mg, 0.146mmol, 29.1%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.68 (4H, m), 1.99 (2H, m), 2.44 (4H, m), 2.54-2.59 (3H, m), 2.83 (3H, d, J=4.8Hz), 4.28 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.24-8.27 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

実施例 6 6 6

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (213.4mg, 0.50mmol) と 1-(3-クロロプロピル)ピロリジン ヒドロクロリド から、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (85.0mg, 0.154mmol, 30.8%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.68 (4H, m), 2.00 (2H, m), 2.44 (4H, m), 2.53 -2.60 (3H, m), 3.32-3.36 (2H, m), 4.27 (2H, m), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.96 (1H, s), 8.24-8.27 (2H, m), 8.51 (1H, s), 8.64 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 6 7

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (426.9mg, 1.00mmol) と (2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネートから、実施例 7 と同様の手法により表記化合物 (230.0mg, 0.476mmol, 47.6%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.79-2.90 (2H, m), 2.84 (3H, d, J=4.4Hz), 3.47 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=6.0, 11.6Hz), 4.63 (1H, dd, J=2.4, 11.6Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.24-8.28 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 6 8

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル

ル) アミノ) フェノキシ) —7—ヒドロキシ—6—キノリンカルボキサミド) (440.9mg, 1.00mmol) と (2R) オキシラン—2—イルメチル 4—メチル—1—ベンゼンスルフォネートから、実施例7と同様の手法により表記化合物(235.4mg, 0.474mmol, 47.4%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.15 (3H, t, J=7.2Hz), 2.56 (1H, m), 2.82 (1H, m), 2.89 (1H, m), 3.28 -3.36 (2H, m), 3.48 (1H, m), 4.17 (1H, dd, J=2.0, 11.2Hz), 4.62 (1H, dd, J=2.4, 11.2Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 (1H, d, J=2.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.53 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.24 -8.30 (2H, m), 8.52 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 6 9

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—((2R)—2—ヒドロキシ—3—(1—ピロリジノ)プロポキシ)—6—キノリンカルボキサミド

N 6—メチル—4—(3—クロロ—4—(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)—7—((2R) オキシラン—2—イル) メトキシ—6—キノリンカルボキサミド (225mg, 0.466mmol) を窒素雰囲気下、テトラヒドロフラン(5.0ml)に溶解させ、ピロリジン(1.0ml)を加え、室温にて一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95:5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルから結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (164.5mg, 0.297mmol, 63.7%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.67 (4H, m), 2.48-2.59 (6H, m), 2.66 (1H, dd, J=6.4, 12.0Hz), 2.85 (3H, d, J=4.8Hz), 4.05 (1H, m), 4.16 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.34 (1H, d d, J=3.2, 10.0Hz), 5.24 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18 -7.25 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.54 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.50 (1H, q, J=4.8Hz), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

#### 実施例 6 7 0

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)オキシラン-2-イル)メトキシ-6-キノリンカルボキサミド (230mg, 0.463mmol) から実施例 6 6 9 と同様な手法により、表記化合物 (146.0mg, 0.257mmol, 55.5%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (4H, m), 2.47-2.58 (6H, m), 2.68 (1H, dd, J=6.8, 12.0Hz), 3.30-3.40 (2H, m), 4.04 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=5.6, 9.6Hz), 4.33 (1H, dd, J=3.2, 9.6Hz), 5.18 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.48 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 7.97 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=9.2Hz), 8.53 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71 (1H, s).

#### 実施例 6 7 0-1

N-(4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア 320mg をテトラヒドロフラン 20ml に懸濁しホルムアルデヒド (37% 水溶液) 1ml、酢酸 80mg、ついでナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 280mg を室温攪拌下で加えた。20分攪拌した後、2N 水酸化ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え抽出した。抽出液を NH type シリカゲルを敷いたグラスフィルターに通し、酢酸エチル：メタノール=20：1の混合溶媒でシリカゲルを良く洗った。有機溶媒を合わせ減圧留去した。残さに酢酸エチルを加え濾取し 130mg の淡黄色固体を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.35-0.45 (2H, m), 0.59-0.69 (2H, m), 1.32-1.46 (2H, m), 1.71-1.89 (5H, m), 2.14 (3H, s), 2.49-2.59 (1H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 4.12 (2H, d, J=5.2Hz), 6.56 (1H, d, J=5.2Hz), 6.80 (1H, s), 7.07 (1H, d, J=9.2Hz), 7.31 (1H, d, J=11.2Hz), 7.55 (1H, s), 8.16-8.27 (2H, m), 8.69

(1H, s), 8.70 (1H, d, J= 5.2Hz).

中間体は以下のようにして得た。

#### 製造例 670-1-1

tert-ブチル 4-(((4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シア  
ノ-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリ  
ンカルボニトリル 500mg、tert-ブチル 4-(ブromoメチル)-1-ピペリジ  
ンカルボキシレート 550mg、炭酸カリウム 700mg、ジメチルホルムアミド 5ml  
を 60°Cで 2 時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え抽出し、抽出液を硫酸マグネシ  
ウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し、濾液にシリカゲルを加え、減圧留去して吸  
着させた。シリカゲルを詰めたドライカラムに反応液を吸着させたシリカゲルを  
充填しカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル= 1 : 1 ついで 1 : 2  
ついで 1 : 3 ついで酢酸エチル）を行った。423mg の褐色油状物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.20-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75 -1.83 (2H, m),  
1.98-2.10 (1H, m), 2.67-2.88 (2H, m), 3.94-4.05 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=  
6.4Hz), 5.25 (2H, bs), 6.51 (1H, d, J= 5.2Hz), 6.83 -6.88 (2H, m), 7.06-7.7.11  
(1H, m), 7.55 (1H, s), 8.69 (1H, s) , 8.70 (1H, d, J= 5.2Hz).

#### 製造例 670-1-2

tert-ブチル 4-(((6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-((フェノキシカ  
ルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペ  
リジンカルボキシレート

tert-ブチル 4-(((4-(4-アミノ-3-フルオロフェノキシ)-6-シ  
アノ-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート 523mg、  
ピリジン 0.17ml、テトラヒドロフラン 10ml を氷冷攪拌し、フェニル クロロホ  
ルメートを滴下した。滴下終了後すぐに冷浴を除き、室温に戻した。15 分攪拌し  
た後水と酢酸エチルを加え抽出した。抽出液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去  
して吸着させた。シリカゲルを詰めたドライカラムに反応液を吸着させたシリカ  
ゲルを充填しカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル= 1 : 1 ついで  
1 : 2 ついで酢酸エチル）で精製した。黄色粉末 490mg を得た。



$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 1.20-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75-1.83 (2H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.70-2.85 (2H, m), 3.95-4.04 (2H, m), 4.16 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.16-7.28 (4H, m), 7.38-7.46 (3H, m), 7.59 (1H, s), 7.80 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}, 8.8\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, s), 8.75 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 10.02 (1H, brs).

#### 製造例 670-1-3

tert-ブチル 4-(((6-シアノ-4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート

tert-ブチル 4-(((6-シアノ-4-(3-フルオロ-4-((フェノキシカルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート 490mg、シクロプロピルアミン 0.72ml、テトラヒドロフラン 5ml を 60°C で 35 分攪拌した。反応溶液にシリカゲルを加え溶媒を減圧留去して吸着させた。シリカゲルを詰めたドライカラムに反応液を吸着させたシリカゲルを充填しカラムクロマトグラフィー（酢酸エチルついで酢酸エチル：メタノール=20：1）で精製した。淡黄色固体 340mg を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$   $\delta$  (ppm): 0.37-0.44 (2H, m), 0.59-0.69 (2H, m), 1.29-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.77-1.84 (2H, m), 1.99-2.11 (1H, m), 2.39-2.59 (1H, m), 2.59-2.87 (2H, m), 3.96-4.04 (2H, m), 4.16 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.57 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.80 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.05-7.11 (1H, m), 7.31 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}, 2.8\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, s), 8.19-8.27 (2H, m), 8.71 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ )

#### 製造例 670-1-4

N-(4-(((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)-4-キノリル)オキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

tert-ブチル 4-(((6-シアノ-4-(4-((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-キノリル)オキシ)メチル)-1-ピペリジンカルボキシレート 340mg にトリフルオロ酢酸 5ml を加え室温で 7 分攪拌した。反応溶液に飽和重曹水と酢酸エチルを加え抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤を濾去し溶媒

を減圧留去して 320mg の淡黄色固体を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.37-0.44 (2H, m), 0.59-0.69 (2H, m), 1.47-1.59 (2H, m), 1.92-2.02 (2H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.47-2.57 (3H, m), 2.87-2.98 (2H, m), 4.19 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, d,  $J=2.8\text{Hz}$ ), 7.05-7.10 (1H, m), 7.31 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.8\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, s), 8.11 (1H, dd,  $J=9.2\text{Hz}$ ,  $9.2\text{Hz}$ ), 8.28 (1H, s), 8.73 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.74 (1H, s).

#### 実施例 6 7 1

#### 4-(4-(3-エチルウレイド)-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルエステル

実施例 1 1 と同様にしてフェニル N-(2-フルオロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (0.9 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でエチルアミンで処理して表記化合物 (0.6 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.07-3.15 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.52 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.58 (1H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.04-7.08 (1H, m), 7.31 (1H, dd,  $J=2.8\text{Hz}$ ,  $J=12\text{Hz}$ ), 7.51 (1 H, s), 8.21 (1H, t,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.33 (1H, br s), 8.55 (1H, s), 8.67 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ).

中間体は、以下のように合成した。

#### 製造例 6 7 1-1

#### メチル 4-(4-ニトロ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

製造例 7 と同様の操作により、4-クロロ-7-メトキシ-6-メトキシカルボニルキノリン (2.51 g) からメチル 4-(4-ニトロ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (2.44 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.83 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.93 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 7.30-7.33 (1H, m), 7.58 (1H, m), 7.65-7.69 (1H, m), 8.27-831 (1H, m), 8.44 (1H, s), 8.81 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ).

#### 製造例 6 7 1-2

メチル 4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

製造例 8 と同様の操作により、メチル 4- (4-ニトロ-3-フルオロフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (2.40 g) からメチル 4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.54 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3.84 (3H, s), 3.95 (3H, s), 5.21 (2H, brd), 6.46 (1H, d, J=5.1Hz), 6.85 -6.86 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=11.9Hz), 7.49 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.1Hz).

製造例 6 7 1 - 3

フェニル N- (2-フルオロ-4- (7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル) オキシフェニル) カルバメート

製造例 1 7 と同様の操作により、メチル 4- (4-アミノ-3-フルオロフェノキシ) -7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.50 g) から、フェニル N- (2-フルオロ-4- (7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル) オキシフェニル) カルバメート (1.87 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 3.98 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.49 (1H, d, J=5.3Hz), 7.03 -7.05 (2H, m), 7.22 -7.28 (4H, m), 7.50 (1H, s), 8.25 (1H, brs), 8.67 (1H, d, J=5.1Hz), 8.77 (1H, s).

実施例 6 7 2

4- (4- (3-シクロプロピルウレイド) -3-フルオロフェノキシ) -7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド メチルエステル

実施例 1 1 と同様にしてフェニル N- (2-フルオロ-4- (7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル) オキシフェニル) カルバメート (0.9 g) をジメチルスルフォキシド中、室温でシクロプロピルアミンで処理して表記化合物 (0.5 g) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.41 (2H, m), 0.60-0.66 (2H, m), 2.51-2.57 (1H, m), 3.47 (3H, s), 3.59 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.6Hz), 6.79-6.82 (1H, m), 7.05-7.10 (1H, m), 7.32 (1H, dd, J=2.8Hz, J=11.6Hz), 7.51

(1H, s), 8.17-8.24 (2H, m), 8.55 (1H, s), 8.30 (1H, d, J=5.6Hz).

#### 実施例 6 7 3 .

4 - ( 4 - ( 3 - エチルウレイド ) - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - メトキシ  
キノリン - 6 - カルボキシリック アシッド

実施例 6 3 3 と同様にして 4 - ( 4 - ( 3 - エチルウレイド ) - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド メチルエステル ( 6 0 0 m g ) を加水分解し、表記化合物 ( 2 1 0 m g ) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 3.07 -3.15 (2H, m), 3.96 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 6.77 (1H, t, J=5.6Hz), 7.03 -7.09 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.50 (1H, s), 8.21 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.45 (1H, br s), 8.56 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 7 4

4 - ( 4 - ( 3 - シクロプロピルウレイド ) - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 -  
メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド

実施例 6 3 3 と同様にして 4 - ( 4 - ( 3 - シクロプロピルウレイド ) - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド メチルエステル ( 5 0 0 m g ) を加水分解し、表記化合物 ( 2 2 0 m g ) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.38-0.43 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 2.51-2.58(1H, m), 3.95 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.83 (1H, d, J=2.8Hz), 7.05-7.09 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.47 (1H, s), 8.20 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.22 -8.26 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 7 5

4 - ( 4 - ( 3 - エチルウレイド ) - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - メトキシ  
キノリン - 6 - カルボキシリック アシッド メトキシアミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4 - ( 4 - ( 3 - エチルウレイド ) - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ( 6 5 m g ) をメトキシルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール - 1 - イル

オキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理し、表記化合物（21 mg）を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 3.08 -3.15 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.56 -6.61 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.48 (1H, s), 8.22 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.33 (1H, br s), 8.41 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 11.44 (1H, br s).

#### 実施例 6 7 6

4 - ( 4 - ( 3 - エチルウレイド ) - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド cis - ( 2 - フルオロシクロプロピル ) アミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4 - ( 4 - ( 3 - エチルウレイド ) - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ( 20 mg ) を cis - 2 - フルオロシクロプロピルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理し、表記化合物（9 mg）を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 1.04 -1.18 (2H, m), 2.87-2.95 (1H, m), 3.08-3.15 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.69 -4.74 (0.5H, m), 4.86-4.90 (0.5H, m), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.58 (1H, t, J=5.2Hz), 7.02 -7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.51 (1H, s), 8.21 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.31-8.35 (1H, m), 8.45 (1H, d, J=4Hz), 8.50 (1 H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 7 7

4 - ( 4 - ( 3 - エチルウレイド ) - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ( 2 - エトキシエチル ) - アミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4 - ( 4 - ( 3 - エチルウレイド ) - 3 - フルオロフェノキシ ) - 7 - メトキシキノリン - 6 - カルボキシリック アシッド ( 50 mg ) をエトキシエチルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート

で処理し、表記化合物（18 mg）を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 1.13 (3H, t, J=7.2Hz), 3.07-3.15 (2H, m), 3.46-3.57 (6H, m), 4.02 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.58 (1H, t, J=5.2Hz), 7.02-7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.51 (1H, s), 8.21 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.31-8.35 (1H, m), 8.44 (1H, t, J=5.2Hz), 8.61 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz).

#### 実施例 6 7 8

4-（4-（3-エチルウレイド）-3-フルオロフェノキシ）-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド （2-シアノエチル）アミド

実施例 6 3 4 と同様にして 4-（4-（3-エチルウレイド）-3-フルオロフェノキシ）-7-メトキシキノリン-6-カルボキシリック アシッド（40 mg）をシアノエチルアミン、トリエチルアミン、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェートで処理し、表記化合物（29 mg）を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.05 (3H, t, J=7.2Hz), 2.78 (2H, t, J=6.4Hz), 3.07-3.15 (2H, m), 3.52-3.58 (2H, m), 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 6.56-6.61 (1H, m), 7.02-7.07 (1H, m), 7.30 (1H, dd, J=2.4Hz, J=11.6Hz), 7.52 (1H, s), 8.21 (1H, t, J=9.2 Hz), 8.33 (1H, br s), 8.59 (1H, s), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.72 (1H, t, J=6Hz).

#### 実施例 6 7 9

1-（4-（7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イロキシ）-2-メチルフェニル）-3-エチルウレア

製造例 1 7 と同様にして 4-（4-アミノ-3-メチルフェノキシ）-7-ベンジルオキシキノリン-6-カルボニトリル（2 g）とクロル炭酸フェニルからカルバメイト（2.1 g）を固体として得た。次に、実施例 1 1 と同様にしてカルバメイト（1 g）をジメチルスルフォキシド中、室温でエチルアミンで処理して表記化合物（0.87 g）を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.57 (3H, t, J=7.2Hz), 2.20 (3H, s), 3.07-3.15 (2H, m), 5.43 (2H, s), 6.48-6.55 (2H, m), 7.02 (1H, dd, J=2.8Hz,

J=8.8Hz), 7.08 (1H, d, J=2.8Hz), 7.34 -7.55 (5H, m), 7.68 (2H, s), 7.92 (1H, d, J=8.8Hz), 8.70 (1H, d, J=5.6Hz), 8.74 (1H, s).

#### 実施例 6 8 0

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - N' - エチルウレア

製造例 3 0 1 - 2 と同様にして N - ( 4 - ( 7 - ベンジロキシ - 6 - シアノキノリン - 4 - イロキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - N' - エチルウレア ( 0 . 8 g ) をテトラヒドロフラン中、パラジウム - カーボンを用いて脱ベンジル化し、表記化合物 ( 0 . 4 2 g ) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 2.20 (3H, s), 3.07-3.15 (2H, m), 6.37 (1H, d, J=5.2Hz), 6.52 (1H, t, J=5.6Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.08 (1H, d, J=2.8Hz), 7.35 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 8.59 (1H, d, J=5.2Hz), 8.61 (1H, s).

#### 実施例 6 8 1

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( ピペリジン - 4 - イルメトキシ ) キノリン - 4 - イロキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - N' - シクロプロピルウレア

実施例 7 と同様にして N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシキノリン - 4 - イロキシ ) - 2 - メチルフェニル ) - N' - シクロプロピルウレア ( 4 1 0 m g ) と 4 - ブロモエチル - ピペリジン - 1 - カルボキシリック アシッド tert - ブチル エステルから目的物を得た後、脱保護し表記化合物 ( 1 5 m g ) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.37-0.43 (2H, m), 0.63-0.66 (2H, m), 1.44-1.56 (2H, m), 1.92-1.98 (2H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.51-2.58 (1H, m), 2.85 -2.94 (2H, m), 3.15 -3.45 (2H, m), 4.19 (2H, d, J=6.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.79 (1H, d, J=2.8Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.10 (1H, d, J=2.8Hz), 7.62 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s).

#### 実施例 6 8 2

N - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ( 1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルメトキシ )

キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

実施例 670 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア (10 mg) から表記化合物 (3 mg) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.38-0.44 (2H, m), 0.61-0.67 (2H, m), 1.38-1.50 (2H, m), 1.78-1.85 (2H, m), 2.04-2.13 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.26 (3H, br s), 2.48-2.58 (1H, m), 2.84-2.99 (2H, m), 3.04-3.54 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=6Hz), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 6.82 (1H, d, J=2.8Hz), 7.04 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.10 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

実施例 683

N-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア

実施例 7 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-ヒドロキシーキノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア (410 mg) と 4-ブromoエチル-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステルから目的物を得た後脱保護し、表記化合物 (15 mg) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.44-1.57 (2H, m), 1.93-1.99 (2H, m), 2.11-2.20 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.88-2.98 (2H, m), 3.07-3.14 (2H, m), 3.15-3.45 (2H, m), 4.19 (2H, d, J=6Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.57 (1H, t, J=5.6Hz), 7.02 (1H, dd, J=2.4Hz, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.62 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.74 (1H, s).

実施例 684

N-(4-(6-シアノ-7-(1-メチル-ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア

実施例 670 と同様にして N-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-



イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)-2-メチルフェニル)-N'-エチルウレア (15 mg) から表記化合物 (5 mg) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.38 -1.51 (2H, m), 1.78-1.86 (2H, m), 2.07 -2.18 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.28 (3H, br s), 2.89 -2.97 (2H, m), 3.07-3.15 (2H, m), 3.15 -3.41 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=6Hz), 6.50 (1H, d, J=5.2Hz), 6.58 (1H, t, J=5.6Hz), 7.03 (1H, dd, J=2.8Hz, J=8.8Hz), 7.09 (1H, d, J=2.4Hz), 7.58 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.79 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

#### 実施例 697

メチル 4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート

フェニル N-(2-クロロ-4-(7-メトキシ-6-メトキシカルボニル-4-キノリル)オキシフェニル)カルバメート (1.92 g, 4.00 mmol) 及び 2M-エチルアミン(テトラヒドロフラン溶液) (4 ml) をジメチルホルムアミド (8 ml) 中、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (1.60 g, 3.72 mmol, 93 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J=5.2Hz), 7.01 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.58 (1H, s), 8.69 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 698

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド

メチル 4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシレート (1.50 g, 3.49 mmol) にメタノール (14 ml)、2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加え、60℃にて

90 分間攪拌した。反応液を室温まで放冷し、2 規定塩酸を加えて中和後、メタノールを留去し、析出した白色結晶をろ取、十分水洗後、60℃にて乾燥し、表記化合物(1.36 g, 3.27 mmol, 94 %)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.98 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.0 Hz), 7.48 -7.53 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.54 (1H, s), 8.68 (1H, d, J = 5.0 Hz), 13.12 (1H, brs).

#### 実施例 6 9 9

N 6 - メチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) をジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解させ、40%メチルアミン-メタノール溶液 (0.100 ml)、トリエチルアミン (0.250 ml) および 1 H - 1, 2, 3 - ベンゾ トリアゾール - 1 - イルオキシ) (トリ(ジメチルアミノ))フォスフォニウム ヘキサフルオロフォスフェート (221 mg, 0.500 mmol) を順次室温にて加えた後、15 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (79.0 mg, 0.184 mmol, 74 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.85 (3H, d, J = 4.2 Hz), 3.15 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.52 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.36 (1H, q, J = 4.2 Hz), 8.59 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 7 0 0

N 6 - エチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ )

ー 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と 2.0 M エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) から、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (90.0 mg, 0.203 mmol, 81%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.15 (2H, m), 3.28 - 3.38 (2H, m), 4.02 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.51 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.40 (1H, t, J = 5.4 Hz), 8.54 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 701

N 6 - シクロプロピル - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) とシクロプロピルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (83.0 mg, 0.182 mmol, 73%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.58 (2H, m), 0.71 (2H, m), 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.87 (1H, m), 3.14 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 4.8 Hz), 7.21 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.34 (1H, d, J = 4.0 Hz), 8.42 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 702

N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) とメトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (52.0 mg, 0.117 mmol, 47%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.09 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4

Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.43 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.45 (1H, s).

#### 実施例 703

N 6 - (2 - メトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド  
4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と 2 - メトキシエチルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (71.0 mg, 0.150 mmol, 60%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.47-3.52 (4H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.44 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 704

N 6 - (2 - フルオロエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド  
4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と 2 - フルオロエチルアミン ヒドロクロリドから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (80.0 mg, 0.174 mmol, 69%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (2H, m), 3.59 (1H, m), 3.67 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.51 (1H, m), 4.63 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.58-8.62 (2H, m), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 705

N 6 - ((2R) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 -

(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と R - テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (99.0 mg, 0.198 mmol, 79 %) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.62 (1H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 3.15 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.66 (1H, dd, J = 3.6, 14.0 Hz), 3.81 (1H, dd, J = 4.0, 14.0 Hz), 3.99 (1H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.43 (1H, t, J = 5.6 Hz), 8.61 (1H, s), 8.67 (1 H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 706

N 6 - ((2 S) テトラヒドロ - 2 - フラニルメチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と S - テトラヒドロフルフリルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (87.0 mg, 0.174mmol, 70%) を白色粉末として得た。

実施例 707

N 6 - (2 - エトキシエチル) - 4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - (3 - クロロ - 4 - (((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) と 2 - エトキシエチルアミンから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (112 mg, 0.239 mmol, 95%) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.16 (3H, t, J = 6.8 Hz), 3.15 (2H, m), 3.45 -3.56 (6H, m), 4.03 (3H, s), 6.54 (1H, d, J =

5.2 Hz), 7.01 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.54 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 8.46 (1H, m), 8.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.68 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 708

N 6-イソブトキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド

4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキシリック アシド (104 mg, 0.250 mmol) とイソブトキシルアミン ヒドロクロリドから、実施例 699 と同様な手法により表記化合物 (64.0 mg, 0.131 mmol, 53 %) を白色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.95 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.08 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.97 (1H, m), 3.15 (2H, m), 3.71 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.99 (3H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.50 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 8.36 (1H, s), 8.67 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.36 (1H, br s).

#### 実施例 709

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (80.0mg, 0.193mmol) に対し、(2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (66mg, 0.290mmol)、炭酸カリウム (32mg, 0.231mmol)、ジメチルホルムアミド (2ml) を加え、60℃にて 7 時間攪拌した。次いでジエチルアミン (1ml) を添加し、さらに 60℃にて一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン (1 : 1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール=95 : 5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1) から結晶を析出させてろ取、通

風乾燥することにより、表記化合物 (51.7mg, 0.095mmol, 49.3%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=7.2Hz), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.60 (6H, m), 2.66 (3H, d, J=4.8Hz), 3.20-3.40 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=5.2, 10.0Hz), 4.31 (1H, dd, J=3.2, 10.0Hz), 5.09 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.86 (1H, q, J=4.8Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.2Hz), 8.54 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

#### 実施例 7 1 0

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-3-ジエチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (78.0mg, 0.182mmol) から、実施例 7 0 9 と同様な手法により表記化合物 (44.5mg, 0.080mmol, 43.8%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 0.94 (6H, t, J=7.2Hz), 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 2.40-2.60 (6H, m), 3.12 (2H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 3.98 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J=5.6, 9.6Hz), 4.31 (1H, dd, J=3.2, 9.6Hz), 5.08 (1H, d, J=4.4Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2 Hz), 6.98 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.54 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.73 (1H, s).

#### 実施例 7 1 1

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (80.0mg, 0.193mmol) に対し、(2R)オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベン

ゼンスルフォネート (66mg, 0.290mmol)、炭酸カリウム (32mg, 0.231mmol)、ジメチルホルムアミド (2ml) を加え、60℃にて7時間攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、ピロリジン (0.5ml) を添加し、さらに一晩攪拌した。反応液を酢酸エチル—テトラヒドロフラン (1 : 1) と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 ; 酢酸エチル : メタノール = 95 : 5) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮後、酢酸エチル—ヘキサン (1 : 1) から結晶を析出させてろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (54.8mg, 0.101mmol, 52.4%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.65-2.71 (4H, m), 3.20-3.40 (2H, m), 4.05 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=6.0, 10.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.6, 10.0Hz), 5.18 (1H, d, J=4.4Hz), 6.52 (1H, d, J=4.0Hz), 6.86 (1H, q, J=4.8Hz), 7.22 (1H, d, J=9.2Hz), 7.47 (1H, s), 7.52 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.23 (1H, d, J=9.2Hz), 8.53 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=4.0Hz), 8.71 (1H, s).

#### 実施例 7 1 2

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-(1-ピロリジノ)プロポキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (78.0mg, 0.182mmol) から、実施例 7 1 1 と同様な手法により表記化合物 (47.3mg, 0.085mmol, 46.8%) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.06 (3H, t, J=7.2Hz), 1.16 (3H, t, J=7.2Hz), 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.68 (1H, dd, J=6.4, 12.0Hz), 3.12 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.05 (1H, m), 4.19 (1H, dd, J=6.4, 10.0Hz), 4.32 (1H, dd, J=3.6, 10.0Hz), 5.18 (1H, d, J=4.8Hz), 6.51 (1H, d, J=5.2Hz), 6.98 (1H, m), 7.21 (1H, dd, J=2.8, 9.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.8Hz), 7.52 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=9.2Hz), 8.53 (1H, m), 8.65 (1H, d, J=5.2Hz), 8.71



(1H, s).

### 実施例 7 1 3

N—(4—((6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル)オキシ)—4—キノリル)オキシ)フェニル)—N'—(チアゾール—2—イル)ウレア

4—(4—アミノフェノキシ)—6—シアノ—7—(((2R)—3—(ジエチルアミノ)—2—ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン (105 mg, 0.2583 mmol) をジメチルスルホキシド (1 ml) に溶解し、フェニル (チアゾール—2—イル)カルバメート (60 mg, 0.2712 mmol) を加え、85℃で40分間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応液に水を加え、酢酸エチル・テトラヒドロフランで抽出、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去したものをアセトンに溶解し、ジエチルエーテルで希釈し、析出した沈殿を濾取、ジエチルエーテルで洗浄、通風乾燥することにより、淡黄色粉末として標題化合物 (75 mg, 0.1408 mmol, 54.51%) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.96(6H, t, J=7.0 Hz), 2.41 -2.68(6H, m), 3.96(1H, m), 4.21(1H, dd, J=5.2, 10.0 Hz), 4.31(1H, dd, J=3.2, 10.0 Hz), 4.92(1H, brs), 6.52(1H, d, J=5.2 Hz), 7.10(1H, d, J=3.6 Hz), 7.27(2H, d, J=9.0 Hz), 7.37(1H, d, J=3.6 Hz), 7.61(1H, s), 7.63(2H, d, J=9.0 Hz), 8.72(1H, d, J=5.2 Hz), 8.76(1H, s), 9.15(1H, brs).

出発物質は以下のようにして合成した。

### 製造例 7 1 3—1

4—(4—アミノフェノキシ)—6—シアノ—7—ヒドロキシキノリン

製造例 5 から得られる 7—ベンジルオキシ—6—シアノ—4—(4—ニトロフェノキシ)キノリンを製造例 2 1 の方法に従いベンジル基を脱保護して得た 6—シアノ—7—ヒドロキシ—4—(4—ニトロフェノキシ)キノリン (1.23 g, 4.00 mmol) を用いて製造例 2 1 と同様にニトロ基を還元して、表記化合物 (0.864 g, 3.1160 mmol, 77.90%) を黄褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 5.18(2H, brs), 6.36(1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.65(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.92(2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.38(1H, s), 8.60(1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.62(1H, s).

#### 製造例 7 1 3-2

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン (277 mg, 1.00 mmol) をジメチルホルムアミド (3.0 ml) に溶解し、室温で水素化ナトリウム (40 mg, 1.00 mmol, 60% in oil) を加えて攪拌した。ここに (2R)-オキシラン-2-イルメチル 4-メチル-1-ベンゼンスルフォネート (228 mg, 1.00 mmol) を加え、60℃で5時間加熱攪拌した。室温まで放冷後、反応液を酢酸エチルと水に分配した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去することにより、黄褐色固体として標題化合物 (322 mg, 0.97 mmol, 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 2.82(1H, dd,  $J=2.8, 4.8$  Hz), 2.93(1H, dd,  $J=4.8, 4.8$  Hz), 3.48(1H, m), 4.17(1H, dd,  $J=6.6, 12.0$  Hz), 4.71(1H, dd,  $J=2.0, 12.0$  Hz), 5.20(2H, m), 6.49(1H, d,  $J=5.2$  Hz), 6.68(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.96(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.62(1H, s), 8.71(1H, d,  $J=5.2$  Hz), 8.76(1H, s).

#### 製造例 7 1 3-3

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)キノリン

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン (297 mg, 0.8900 mmol) を用いて製造例 4 2 9-2 と同様の方法により、標題化合物を (105 mg, 0.2583 mmol, 29.02%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 1.08(6H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.50-2.50(1H, brs), 2.55-2.76(6H, m), 3.79(2H, brs), 4.15(1H, m), 4.24(2H, d,  $J=4.8$  Hz), 6.46(1H, d,  $J=5.4$  Hz), 6.77(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.96(2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.48(1H, s),

8.64(1H, d, J=5.4 Hz), 8.69(1H, s).

#### 実施例 7 1 4

N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-2-ヒドロキシ-3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-(チアゾール-2-イル)ウレア

4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン (322 mg, 0.966 mmol) 及びチアゾール-2-イルカルバミン酸フェニルエステル (255 mg, 1.26 mmol) をジメチルスルホキシド (2 ml) 中、85℃にて4時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチル-テトラヒドロフラン混合溶媒と水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物及びピロリジン (343 mg, 4.83 mmol) をジメチルホルムアミド (3 ml) 中、室温にて15時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 15 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (45 mg, 0.085 mmol, 9%) を淡黄色結晶として得た。  
<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.67 (4H, m), 2.40-2.60 (5H, m), 2.73 (1H, dd, J = 6.4, 12.4 Hz), 4.03 (1H, m), 4.22 (1H, dd, J = 6.0, 10.0 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 3.2, 10.0 Hz), 5.04 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.27-7.32 (2H, m), 7.38 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.62-7.69 (3H, m), 8.74 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.77 (1H, s), 9.25 (1H, br s), 10.73 (1H, br s).

#### 実施例 7 1 5

4-{6-シアノ-4-[4-(3-チアゾール-2-イルウレイド)フェノキシ]キノリン-7-イロキシメチル}ピペリジン-1-カルボキシリックアシッド tert-ブチルエステル

実施例 7 1 3 と同様にして 4-(4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノ

キノリン-7-イロキシメチル)-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル エステル (225 mg) をジメチルスルフォキシド中、チアゾール-2-イル-カルバミック アシッド フェニルエステルと共に 80℃で加熱し、表記化合物 (240 mg) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.19-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75-1.84 (2H, m), 2.01-2.11 (1H, m), 2.66-2.87 (2H, m), 3.94-4.04 (2H, m), 4.17 (2H, d, J=5.6Hz), 6.52 (1H, d, J=5.2Hz), 7.11 (1H, d, J=3.2Hz), 7.27 (2H, d, J=8.8Hz), 7.37 (1H, d, J=3.2Hz), 7.58 (1H, s), 7.62 (2H, d, J=8.8Hz), 8.71 (1H, d, J=5.2Hz), 8.75 (1H, s), 9.14 (1H, brs).

中間体は以下のようにして合成した。

#### 製造例 7 1 5 - 1

4-(4-(4-アミノフェノキシ)-6-シアノキノリン-7-イロキシメチル)-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチルエステル

製造例 7 1 3 - 2 と同様にして 4-(4-アミノフェノキシ)-7-ヒドロキシキノリン-6-カルボニトリル (0.32 g) をジメチルホルムアミド中ソジウムヒドリドで処理した後、4-ブロモエチルピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチルエステルと反応させ、表記化合物 (225 mg) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.18-1.32 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.75-1.82 (2H, m), 1.98-2.10 (1H, m), 2.62-2.92 (2H, m), 3.94-4.03 (2H, m), 4.15 (2H, d, J=6Hz), 5.16-5.21 (2H, m), 6.45 (1H, d, J=5.2Hz), 6.65 (2H, d, J=8.8Hz), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.55 (1H, s), 8.68 (1H, d, J=5.2Hz), 8.70 (1H, s).

#### 実施例 7 1 6

1-(4-(6-シアノ-7-(ピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イロキシ)フェニル)-3-(チアゾール-2-イル)ウレア

製造例 6 7 0 - 4 と同様にして 4-(6-シアノ-4-(4-(3-チアゾール-2-イル-ウレイド)-フェノキシ)-キノリン-7-イロキシメチル)-ピペリジン-1-カルボキシリック アシッド tert-ブチル-エステル (240 mg) をトリフルオロ酢酸で脱保護し表記化合物 (220 mg) を固体として

得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.46-1.59 (2H, m), 1.87-1.96 (2H, m), 2.06-2.18 (1H, m), 2.78-2.89 (2H, m), 3.08-3.38 (2H, m), 4.13 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ ), 6.43 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.07 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.20 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.36 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, s), 7.68 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.71 (1H, s), 9.82 (1H, br).

#### 実施例 7 1 7

1 - (4 - (6 - シアノ - 7 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルメトキシ) キノリン - 4 - イロキシ) フェニル) - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア

実施例 6 7 0 と同様にして 1 - (4 - (6 - シアノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) キノリン - 4 - イロキシ) フェニル) - 3 - (チアゾール - 2 - イル) ウレア (220 mg) から表記化合物 (51 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.35-1.48 (2H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.89-1.96 (1H, m), 2.18 (3H, brs), 2.79-2.86 (2H, m), 3.18-3.38 (2H, m), 4.15 (2H, d,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.10 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.27 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 7.37 (1H, d,  $J=3.2\text{Hz}$ ), 7.58 (1H, s), 7.63 (2H, d,  $J=9.2\text{Hz}$ ), 8.72 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.76 (1H, s), 9.20 (1H, br).

#### 実施例 7 1 8

N - (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - トリフルオロメチルフェニル) - N' - エチルウレア

エチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (0.10 ml) をジメチルスルホキサイド (0.5 ml) に加え、ここに (4 - (6 - カルバモイル - 7 - メトキシ - 4 - キノリル) オキシ - 2 - トリフルオロメチルフェニル) カーバミックアシド フェニルエステル (25 mg) を溶解し 10 分間攪拌した。この反応溶液に水、酢酸エチルを加え析出した結晶を濾取し表記化合物 (5.0 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 1.08 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 3.10-3.18 (2H, m), 4.04 (3H, s), 6.54 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.00-7.07 (1H, m), 7.51-7.63 (3H, m), 7.74 (1H, brs), 7.82-7.88 (2H, m), 8.06-8.13 (1H, m), 8.66-8.70 (2H, m)

#### 実施例 7 1 9

N-[4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニル]-N'-メチルウレア

メチルアミン 2 N テトラヒドロフラン溶液 (1.00 ml) に [4-(6-カルバモイル-7-メトキシ-4-キノリル)オキシ-2-トリフルオロメチルフェニル] カーバミックアシッド フェニルエステル (25 mg) を加え、10 分間攪拌した。析出した結晶を濾取しテトラヒドロフランで洗浄して表記化合物 (10 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 2.68(3H, d, J=4.0Hz), 4.04(3H, s), 6.54(1H, d, J=5.6Hz), 6.87-6.94(1H, m), 7.51-7.63(3H, m), 7.75(1H, brs), 7.86(1H, brs), 7.90(1H, brs), 8.03-8.09(1H, m), 8.66-8.70(2H, m)

実施例 720

N-(4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

ジメチルホルムアミド (10 ml) にシクロプロピルアミン (1 ml) を加え、ここに (4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル) カーバミックアシッド フェニルエステル (1.99 g) を加えて、室温で 10 分間攪拌した。ここに水 (30 ml) と酢酸エチル (30 ml) とを加え、析出した結晶を濾取し、これを酢酸エチルで洗浄して表題化合物 (1660 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.40-0.45(2H, m), 0.62-0.67(2H, m), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.52-2.59(1H, m), 5.47(2H, s), 6.33(1H, d, J=5.2Hz), 6.68-6.74(1H, m), 7.00(1H, d, J=8.8Hz), 7.35-7.49(3H, m), 7.52-7.73(5H, m), 8.69(1H, d, J=5.2Hz), 8.76(1H, s)

出発物は以下の 2 工程で合成した。

製造例 720-1

4-(4-アミノ-2,3-ジメチルフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン

東京化成より購入した 4-アミノ-2,3-キシレノール (2.80 g) をジメチルスルホキシド (15 ml) に溶解させ、室温にて 60% 水素化ナトリウム

(816 mg) を徐々に加えて 20 分間攪拌した。7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-シアノキノリン (3.0 g) を加えて、100°C にて 4 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、1 N 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄して、表記化合物 (1.72 g) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 1.91(3H, s), 2.01(3H, s), 4.83-4.90 (2H, m), 5.44(2H, s), 6.30(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.60(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.73-6.79(1H, m), 7.33-7.47(3H, m), 7.51-7.58(2H, m), 7.67(1H, s), 8.65(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.80(1H, s)

#### 製造例 720-2

4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル カーバミック アシッド フェニルエステル

4-(4-アミノ-2,3-ジメチルフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン (1.72 g) より製造例 141-1 に記載の方法で表記化合物 (1.99 g) を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 2.02(3H, s), 2.13(3H, s), 5.36(2H, s), 6.32(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.78(1H, brs), 7.00(1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.20-7.80(12H, m), 8.62(1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 8.78(1H, s)

#### 実施例 721

N-[2,3-ジメチル-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-N'-シクロプロピルウレア

N-[4-(7-ベンジルオキシ-6-シアノキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル]-N'-シクロプロピルウレア (1600 mg) をテトラヒドロフラン (400 ml) に加え、さらにパラジウム-炭素 (2000 mg) を加えて水素気流下で室温終夜攪拌した。パラジウム-炭素を濾過により除去し、ジメチルホルムアミドで洗浄の後、濾液を減圧濃縮して表記化合物 (827 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.67(2H, m), 2.03(3H, s),

2.16(3H, s), 2.54-2.60(1H, m), 6.20(1H, d, J=5.2Hz), 6.68(1H, d, J=3.2Hz), 7.00(1H, d, J=8.8Hz), 7.39(1H, brs), 7.65(1H, d, J=8.8Hz) 7.69(1H, s), 8.59(1H, d, J=5.2Hz), 8.71(1H, s)

### 実施例 7 2 2

*N*-(4-(6-シアノ-7-(3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-*N'*-シクロプロピルウレア

ジメチルホルムアミド (2m l) に実施例 7 2 1 で合成した *N*-[2,3-ジメチル-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-*N'*-シクロプロピルウレア (100 mg)、1-(3-クロロプロピル)ピロリジン塩酸塩 (95 mg)、炭酸カリウム (150 mg) を加え、60°C で 7 時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄し、表記化合物 (49 mg) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 0.38-0.44(2H, m), 0.59-0.66(2H, m), 1.64-1.71(4H, m), 1.94-2.00(2H, m), 2.01(3H, s), 2.14(3H, s), 2.40-2.60(7H, m), 4.33(2H, t, J=6.4Hz), 6.30(1H, d, J=5.6Hz), 6.82(1H, brs), 6.99(1H, d, J=8.8Hz), 7.58(1H, s), 7.64(1H, d, J=8.8Hz) 7.69(1H, brs), 8.67(1H, d, J=5.6Hz), 8.80(1H, s).

### 実施例 7 2 3

*N*-(4-(6-シアノ-7-((2R)-2-ヒドロキシ-3-ピロリジン-1-イルプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-*N'*-シクロプロピルウレア

*N*-(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-*N'*-シクロプロピルウレア (110 mg) にテトラヒドロフラン (2.0 ml) とピロリジン (0.20 ml) を加えて 60°C で 2 時間加熱した。この反応溶液を放冷後、析出した結晶を濾取し、表記化合物 (18 mg) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 1.65-1.73(4H,



m), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.45 -2.70(7H, m), 4.00 -4.08(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.6Hz), 5.04(1H, d, J=4.4Hz), 6.32(1H, d, J=5.6Hz), 6.67 -6.72(1H, m), 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.61 -7.72(3H, m), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 8.82(1H, s).

出発物は以下のように合成した。

#### 製造例 7 2 3 - 1

*N* - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - (( 2 R ) - オキシラン - 2 - イル ) メトキシキノリン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 - ジメチルフェニル ) - *N* ' - シクロプロピルウレア

*N* - ( 2 , 3 - ジメチル - 4 - ( 6 - シアノ - 7 - ヒドロキシーキノリン - 4 - イルオキシ ) - フェニル ) - *N* ' - シクロプロピルウレア ( 4 7 6 m g ) をジメチルホルムアミド ( 4 m l ) に加え、ここに *p* - トルエンスルホン酸 ( 2 R ) - グリシジル エステル ( 3 6 5 m g )、炭酸カリウム ( 3 4 0 m g ) を加え、5 0 °C で 4 時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を酢酸エチルで洗浄し、表記化合物 ( 2 7 0 m g ) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ(ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62 -0.68(2H, m), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.52 -2.60(1H, m), 2.80 -2.96(2H, m), 3.45 -3.52(1H, m), 4.18(1H, dd, J=11.6, 6.4Hz), 4.73(1H, dd, J=11.6, 2.0Hz), 6.34(1H, d, J=5.6Hz), 6.69-6.74(1H, m), 7.01(1H, d, J=8.8Hz), 7.61 -7.75(2H, m), 7.95(1H, brs), 8.70(1H, d, J=5.6Hz), 8.85(1H, s) .

#### 実施例 7 2 4

*N* - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - (( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ ) キノリン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 - ジメチルフェニル ) - *N* ' - シクロプロピルウレア

*N* - ( 4 - ( 6 - シアノ - 7 - (( 2 R ) - オキシラン - 2 - イル ) メトキシキノリン - 4 - イルオキシ ) - 2 , 3 - ジメチルフェニル ) - *N* ' - シクロプロピルウレア ( 8 0 m g ) にテトラヒドロフラン ( 2 . 0 m l ) とピペリジン ( 0 .

20 ml) を加えて 60 °C で 4 時間加熱した。この反応溶液を放冷後、析出した結晶を濾取し、表記化合物 (50 mg) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.68(2H, m), 1.30-1.55(6H, m), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.30-2.70(7H, m), 4.00-4.09(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.6Hz), 4.95(1H, d, J=4.0Hz), 6.32(1H, d, J=5.6Hz), 6.71-6.74(1H, m), 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.62-7.70(2H, m), 7.73(1H, brs), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 8.82(1H, s).

#### 実施例 7 2 5

N-(4-(6-シアノ-7-(3-ジエチルアミノ-(2R)-2-ヒドロキシ-プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア

N-(4-(6-シアノ-7-((2R)-オキシラン-2-イル)メトキシキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル)-N'-シクロプロピルウレア(80 mg)にテトラヒドロフラン(2.0 ml)とジエチルアミン(0.50 ml)を加えて 60 °C で 6 時間加熱した。この反応溶液を放冷後、析出した結晶を濾取し、表記化合物 (32 mg) を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) 0.40-0.46(2H, m), 0.62-0.69(2H, m), 0.98(6H, t, J=7.2Hz), 2.03(3H, s), 2.16(3H, s), 2.40-2.70(7H, m), 3.90-4.02(1H, m), 4.22(1H, dd, J=10.4, 5.6Hz), 4.32(1H, dd, J=10.4, 3.6Hz), 4.93(1H, d, J=4.0Hz), 6.32(1H, d, J=5.6Hz), 6.71-6.74(1H, m), 7.02(1H, d, J=8.8Hz), 7.61-7.70(2H, m), 7.72(1H, brs), 8.69(1H, d, J=5.6Hz), 8.82(1H, s).

#### 実施例 7 2 6

N-6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-(4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N-6-エチル-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-キノリンカルボキサミド(870 mg, 1.94 mmol)及びピリジン(460 mg, 5.82 mmol)をジメチルホルムアミド(10 ml)中に溶解させ、氷冷下フェニルクロロホルメイト(456 mg, 2.91 mmol)を加えた後、室温にて 18 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸

マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物の一部 (460 mg, 0.810 mmol) 及び 40% メチルアミン-メタノール溶液 (0.810 ml) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中、室温にて 30 分間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (359 mg, 0.711 mmol, 74 %) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.07 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.68 (3H, d,  $J = 4.0$  Hz), 3.30 (2H, m), 5.41 (2H, s), 6.54 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 6.89 (1H, m), 7.23 (1H, dd,  $J = 2.8, 9.2$  Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.40-7.49 (3H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.25 (1H, dd,  $J = 3.2, 9.2$  Hz), 8.36 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz).

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 726-1

##### N 6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-キノリンカルボキサミド

フェニル 7-ベンジルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシレート (2.32 g, 6.25 mmol) にチオニルクロリド (10 ml) と触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、撹拌下に 2 時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、トルエンで 2 回共沸後、残渣をジメチルホルムアミド (10 ml) 及びトリエチルアミン (5 ml) の混合溶媒に溶解させ、氷水浴冷却下に 2 M-エチルアミン (テトラヒドロフラン溶液) (6.25 ml, 12.5 mmol) を徐々に加えて室温にて 3 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層をアンモニア水、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチル、次いでジエチルエーテルを加えて結晶化させ、ろ取、通風乾燥して表記化合物 (723 mg, 2.12 mmol, 34 %) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.08 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.30 (2H, m), 5.41 (2H, s), 7.34-7.39 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.66 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.70 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.42 (1H, m), 8.81 (1H, d,

$J = 4.8 \text{ Hz}$ ).

### 製造例 7 2 6 - 2

#### N 6 - エチル - 4 - ( 4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (379 mg, 2.64 mmol) をジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (106 mg, 2.64 mmol) を徐々に加えて 30 分間攪拌した。N 6 - エチル - 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド (720 mg, 2.11 mmol) を加え、100°Cにて 2 時間攪拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層をアンモニア水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶をろ取、通風乾燥することにより、表記化合物 (870 mg, 1.94 mmol, 92 %) を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO - $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 1.07 (3H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 3.30 (2H, m), 5.40 (2H, s), 5.43 - 5.49 (2H, m), 6.47 (1H, d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 6.91 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J = 2.8, 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.24 (1H, d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ ), 7.34 - 7.39 (1H, m), 7.41 - 7.46 (2H, m), 7.55 - 7.60 (3H, m), 8.36 (1H, t,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ), 8.52 (1H, s), 8.62 (1H, d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ ).

### 実施例 7 2 7

#### N 6 - エチル - 7 - ベンジルオキシ - 4 - ( 3 - クロロ - ( 4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミノ ) フェノキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - エチル - 4 - ( 4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (870 mg, 1.94 mmol) 及びピリジン (460 mg, 5.82 mmol) をジメチルホルムアミド (10 ml) 中に溶解させ、氷冷下、フェニルクロロホルメイト (456 mg, 2.91 mmol) を加えた後、室温にて 18 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物の一部 (460 mg, 0.810 mmol) 及び 2 M エチルアミン - テトラヒドロフラン溶液 (4.05 ml) をジメチルホルムアミド (5 ml) 中、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を酢

酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (347 mg, 0.669 mmol, 83 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.03-1.11 (6H, m), 3.14 (2H, m), 3.30 (2H, m), 5.41 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01 (1H, m), 7.23 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.34-7.40 (1H, m), 7.41-7.49 (3H, m), 7.55-7.60 (2H, m), 7.61 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J = 3.2, 9.2 Hz), 8.36 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.51 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

#### 実施例 7 2 8

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (344 mg, 0.681 mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (253 mg, 0.609 mmol, 90 %) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 3.38 (2H, m), 6.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.88 (1H, q, J = 4.4 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.31 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.89 (1H, s).

#### 実施例 7 2 9

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-7-ベンジルオキシ-4-(3-クロロ-4-(((エチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド (332 mg, 0.640 mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (247 mg, 0.576 mmol, 90 %) を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.18 (3H, t, J

= 7.2 Hz), 3.14 (2H, m), 3.39 (2H, m), 6.42 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.30 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.08 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.61 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.90 (1H, s).

### 実施例 730

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((メチルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-ヒドロキシ-6-キノリンカルボキサミド (80.0 mg, 0.193 mmol)、tert-ブチル 4-(ブロモメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (80.5 mg, 0.289 mmol) 及び炭酸カリウム (33.3 mg, 0.241 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、60°Cにて 15 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物をトリフルオロ酢酸 (1 ml) 中、室温にて 1 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮し、残渣をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残渣をテトラヒドロフラン (2 ml) -メタノール (2 ml) の混合溶媒に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.360 ml)、酢酸 (0.070 ml) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (36.3 mg, 0.579 mmol) を室温にて順次加えて 15 分間撹拌した。反応液に塩基性シリカゲルを加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (57.5 mg, 0.109 mmol, 57 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (2H, m), 1.72-1.92 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.68 (3H, d, J = 4.4 Hz), 2.81 (2H, m), 3.36 (2H, m), 4.11 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 6.87 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.20-8.28 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 7 3 1

N 6 - エチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ )  
フェノキシ ) - 7 - ( ( 1 - メチル - 4 - ピペリジル ) メトキシ ) - 6 - キノリン  
カルボキサミド

N 6 - エチル - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( ( ( エチルアミノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド (78.0 mg, 0.182 mmol)、tert - ブチル 4 - ( ブロモメチル ) - 1 - ピペリジンカルボキシレート (75.9 mg, 0.273 mmol) 及び炭酸カリウム (31.4 mg, 0.228 mmol) をジメチルホルムアミド (1 ml) 中、60℃にて 15 時間加熱撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた生成物をトリフルオロ酢酸 (1 ml) 中、室温にて 1 時間撹拌後、反応液を減圧濃縮し、残査をメタノールに溶解させ、トリエチルアミンを滴下し中和した。溶媒留去し、残査をテトラヒドロフラン (2 ml) - メタノール (2 ml) の混合溶媒に溶解させ、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.340 ml)、酢酸 (0.070 ml) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (34.3 mg, 0.546 mmol) を室温にて順次加えて 15 分間撹拌した。反応液に塩基性シリカゲルを加え濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (58.1 mg, 0.108 mmol, 59 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO -d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.16 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (2H, m), 1.72 -1.92 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.81 (2H, m), 3.14 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.10 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.53 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.49 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.22 -8.29 (2H, m), 8.50 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 7 3 2

N 6 - メトキシ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - ( 3 - クロロ - ( 4 - ( ( エチルアミ  
ノ ) カルボニル ) アミノ ) フェノキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド



N 6-メトキシ-4-(4-アミノ-3-クロロフェノキシ)-7-ベンジルオキシ-6-キノリンカルボキサミド (81.0 mg, 0.180 mmol) 及びピリジン (32.0 mg, 0.404 mmol) をジメチルホルムアミド (2 ml) 中に溶解させ、氷冷下、フェニルクロロホルメイト (42.3 mg, 0.270 mmol) を加えた後、室温にて 30 分間撹拌した。反応液に 2 M エチルアミン-テトラヒドロフラン溶液 (0.270 ml) を加え、さらに室温にて 30 分間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物を、ジエチルエーテルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (68.5 mg, 0.131 mmol, 73 %) を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 1.08 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.15 (2H, m), 3.72 (3H, s), 5.40 (2H, s), 6.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.01 (1H, m), 7.22 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.32-7.37 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.53-7.60 (3H, m), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, dd, J = 3.2, 9.2 Hz), 8.34 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 5.2 Hz), 11.53 (1H, br s).

出発物質は以下の方法で合成した。

#### 製造例 732-1

#### N 6-メトキシ-7-ベンジルオキシ-4-クロロ-6-キノリンカルボキサミド

フェニル 7-ベンジルオキシ-4-オキソ-1, 4-ジヒドロ-6-キノリンカルボキシレート (2.32 g, 6.25 mmol) にチオニルクロリド (10 ml) と触媒量のジメチルホルムアミドを加えて、撹拌下に 2 時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、トルエンで 2 回共沸後、残渣をジメチルホルムアミド (20 ml) 及びトリエチルアミン (20 ml) の混合溶媒に溶解させ、氷水浴冷却下にメトキシルアミン ヒドロクロリド (10.4 g, 125 mmol) を加えて室温にて 18 時間撹拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することによ



り、表記化合物 (392 mg, 1.14 mmol, 18 %) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) : 3.72 (3H, s), 5.41 (2H, s), 7.32 -7.38 (1H, m), 7.40-7.46 (2H, m), 7.52-7.56 (2H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.82 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 11.60 (1H, br s).

#### 製造例 7 3 2 - 2

##### N 6 - メトキシ - 4 - ( 4 - アミノ - 3 - クロロフェノキシ ) - 7 - ベンジルオキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

4 - アミノ - 3 - クロロフェノール (408 mg, 2.84 mmol) をジメチルスルホキシド (10 ml) に溶解させ、室温にて水素化ナトリウム (114 mg, 2.84 mmol) を徐々に加えて 30 分間撹拌した。N 6 - メトキシ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 6 - キノリンカルボキサミド (388 mg, 1.14 mmol) を加え、100°Cにて 18 時間撹拌下に加熱した。室温まで放冷し、反応液を酢酸エチルと水で分配、有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、目的物画分を減圧濃縮し、得られた粗生成物を、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (81.0 mg, 0.180 mmol, 16 %) を淡赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 3.81 (3H, s), 4.22 (2H, br s), 5.43 (2H, s), 6.68 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz), 7.16 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.41 -7.58 (5H, m), 8.14 (1H, s), 8.66 (1H, d,  $J = 6.2$  Hz), 9.35 (1H, s), 10.19 (1H, s).

#### 実施例 7 3 3

##### N 6 - メトキシ - 4 - ( 3 - クロロ - 4 - ( (エチルアミノ) カルボニル) アミノ ) フェノキシ ) - 7 - ヒドロキシ - 6 - キノリンカルボキサミド

N 6 - メトキシ - 7 - ベンジルオキシ - 4 - ( 3 - クロロ - ( 4 - ( (エチルアミノ) カルボニル) アミノ ) フェノキシ ) - 6 - キノリンカルボキサミド (68.3 mg, 0.131 mmol) から実施例 8 3 と同様な手法により、表記化合物 (43.3 mg, 0.101 mmol, 77 %) を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  Spectrum (DMSO - $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.08 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.14 (2H, m),

3.76 (3H, s), 6.43 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.00 (1H, t, J = 5.2 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 2.8, 9.2 Hz), 7.34 (1H, brs), 7.48 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.07 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.60 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.64 (1H, s).

#### 実施例 7 3 4

N 6-メチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

メチルアミンのメタノール溶液を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm}): 0.38-0.44 (2\text{H}, \text{m}), 2.62-2.68 (2\text{H}, \text{m}), 2.50-2.60 (1\text{H}, \text{m}), 2.85 (3\text{H}, \text{d}, J=4.8\text{Hz}), 3.37 (3\text{H}, \text{s}), 3.79 (2\text{H}, \text{t}, J=4.4\text{Hz}), 4.39 (2\text{H}, \text{t}, J=4.4\text{Hz}), 6.52 (1\text{H}, \text{d}, J=5.2\text{Hz}), 7.18 (1\text{H}, \text{d}, J=2.4\text{Hz}), 7.23 (1\text{H}, \text{dd}, J=8.8\text{Hz}, 2.4\text{Hz}), 7.48 (1\text{H}, \text{d}, J=2.4\text{Hz}), 7.55 (1\text{H}, \text{s}), 7.96 (1\text{H}, \text{s}), 8.26 (1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 8.35 (1\text{H}, \text{q}, J=4.8\text{Hz}), 8.65 (1\text{H}, \text{d}, J=5.2\text{Hz}), 8.66 (1\text{H}, \text{s}).$

#### 実施例 7 3 5

N 6-エチル-4-(3-クロロ-4-(((シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノ)フェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド

エチルアミンのテトラヒドロフラン溶液を用いて、実施例 2 4 9 と同様にして目的物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta (\text{ppm}): 0.38-0.44 (2\text{H}, \text{m}), 2.62-2.68 (2\text{H}, \text{m}), 1.15 (3\text{H}, \text{t}, J=7.2\text{Hz}), 2.50-2.60 (1\text{H}, \text{m}), 3.27-3.40 (2\text{H}, \text{m}), 3.36 (3\text{H}, \text{s}), 3.79 (2\text{H}, \text{t}, J=4.4\text{Hz}), 4.39 (2\text{H}, \text{t}, J=4.4\text{Hz}), 6.51 (1\text{H}, \text{d}, J=5.6\text{Hz}), 7.18 (1\text{H}, \text{d}, J=2.8\text{Hz}), 7.23 (1\text{H}, \text{dd}, J=8.8\text{Hz}, 2.8\text{Hz}), 7.48 (1\text{H}, \text{d}, J=2.8\text{Hz}), 7.54 (1\text{H}, \text{s}), 7.96 (1\text{H}, \text{s}), 8.26 (1\text{H}, \text{d}, J=8.8\text{Hz}), 8.34 (1\text{H}, \text{t}, J=4.8\text{Hz}), 8.65 (1\text{H}, \text{d}, J=5.6\text{Hz}), 8.68 (1\text{H}, \text{s}).$

#### 実施例 7 3 6

N-(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-(3-(1-ピペリジノ)プロポキ

シ) —4—キノリル) オキシフェニル) —N'—シクロプロピルウレア

N—(4—(6—シアノ—7—ヒドロキシ—4—キノリル) オキシ—2—クロロフェニル) —N'—シクロプロピルウレア (500mg, 1.60mmol) と 1—(3—クロロプロピル) ピペリジン ヒドロクロリドから、実施例7と同様の手法により表記化合物 (102.2mg, 0.197mmol, 12.3%) を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm) : 0.42 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.37 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.96 (2H, m), 2.34 (4H, m), 2.43-2.49 (4H, m), 2.56 (1H, m), 4.31 (2H, m), 6.57 (1H, d, J=5.2Hz), 7.19 (1H, d, J=2.8Hz), 7.25 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 7.49 (1H, d, J=2.8Hz), 7.59 (1H, s), 7.98 (1H, s), 8.27 (1H, d, J=8.8Hz), 8.71-8.74 (2H, m).

実施例 7 3 7

N—(3—フルオロフェニル) —N'—(4—(チエノ [2, 3-d] ピリミジン—4—イルオキシ) フェニル) ウレア

4—(4—ニトロフェノキシ) チエノ [2, 3-d] ピリミジン 250mg に、鉄粉 370mg, 塩化アンモニウム 750mg、エタノール 30ml、水 3ml を加え 80-85℃にて 2.5 時間攪拌した。室温に戻した後テトラヒドロフランを加え、セライト濾過し、濾液に酢酸エチル、水を加えて、分液抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥、綿栓濾過、濃縮乾固してアミノ体 182mg を得た。この 70mg をトルエン 4ml、アセトニトリル 4ml にリフラックスして溶解させ、3—フルオロフェニルイソシアネート (90μl) を加え 1 時間攪拌した。室温に放置し、析出している結晶を濾取、乾燥して表題化合物 73mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.72-6.80 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=7.7Hz), 7.22 (2H, d, J=7.7Hz), 7.28 (1H, dd, J=14.2Hz, 7.1Hz), 7.49 (1H, d, J=14.2Hz), 7.52 (2H, d, J=7.7Hz) 7.64 (1H, dd, J=6.5Hz, 1.5Hz), 7.84 (1H, d, J=6.5Hz), 8.60 (1H, s), 9.00 (1H, s), 9.10 (1H, s)

中間体は、以下のようにして合成した。

製造例 7 3 7—1

4—(4—ニトロフェノキシ) チエノ [2, 3-d] ピリミジン

Seans Acad.Sci.,Ser,C(1967)264(2)207 に記載の化合物 4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン 302 mg に 4-ニトロフェノール 600 mg、炭酸カリウム 1,2 g、ジメチルホルムアミド 2 ml を加え 130℃にて 30 時間攪拌した後、室温にして水を加え、酢酸エチルーテトラヒドロフラン混合溶媒にて分液抽出し、濃縮乾固し得られた固体をエーテルにて洗い、表題化合物 250 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.63(2H, d, J=8.7Hz), 7.68 (1H, d, J=6.1Hz), 8.00(1H, d, J=6.1Hz), 8.35(2H, d, J=8.7Hz), 8.65(1H, s,)

#### 実施例 738

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

実施例 737 に記載のアミノ体 90 mg から 4-フルオロフェニルイソシアネート(90 μl)を用いて 実施例 737 と同様の方法で表題化合物 92 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.12 (2H, t, J=9.6Hz), 7.20(2H, d, J=8.6Hz), 7.46 (2H, dd, J=9.6Hz, 5.2Hz), 7.52 (2H, d, J=8.6Hz), 7.63 (1H, d, J=6.2Hz), 7.94 (1H, d, J=6.2Hz), 8.59(1H, s), 8.89(1H, s), 8.94(1H, s)

#### 実施例 739

N-(3-フルオロフェニル)-N'-(4-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)ウレア

実施例 737 に記載の方法と同様にして 4-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-d]ピリミジン 375 mg からアミノ体 310 mg を得た。このアミノ体 135 mg より、実施例 737 に記載の方法により、3-フルオロフェニルイソシアネート(90 μl)を用いて、表題化合物 250 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 6.72-7.56 (8H, m), 7.65 (1H, d, J=6.2Hz), 8.44 (1H, d, J=6.2Hz), 8.68(1H, s,), 8.86(1H, s,), 8.95(1H, s)

中間体は以下のように合成した。

#### 製造例 739-1

4-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-d]ピリミジン

製造例 7 3 7 — 1 に記載の方法により、Seans Acad. Sci., Ser, C(1967) 264(1)100 に記載の化合物 4-クロロチエノ [3, 2-d] ピリミジン 3 1 5 m g から表題化合物 3 8 2 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.63-7.69(2H, m), 7.70 (1H, d, J=6.1Hz), 8.32-8.38(2H, m), 8.51 (1H, d, J=6.1Hz), 8.73(1H, s,)

#### 実施例 7 4 0

N-(4-フルオロフェニル)-N'-(4-(チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イルオキシ) フェニル) ウレア

実施例 7 3 9 に記載のアミノ体 1 5 0 m g から実施例 7 3 7 と同様の方法により 4-フルオロフェニルイソシアネート (9 4 μ l) を用いて表題化合物 1 3 5 m g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum: (DMSO-d<sub>6</sub>) 7.00-7.56 (8H, m), 7.65 (1H, d, J=6.1Hz), 8.44 (1H, d, J=6.1Hz), 8.67(1H, s), 8.73(1H, s), 8.78(1H, s)

#### 実施例 7 4 1

N-(4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル)-N'-(3-メタンスルホニルフェニル) ウレア

WO 97/17329 の方法により得られる 4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニルアミン (296 mg, 1.00 mmol) 及び (3-メタンスルホニルフェニル) カルバミン酸フェニルエステル (291 mg, 1.00 mmol) をジメチルスルホキシド (3 ml) 中、85℃にて 2 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルと水で分配し、有機層を 1 N-水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾別、濾液を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液; 酢酸エチル: メタノール = 30 : 1) に付し、目的物を含むフラクションを濃縮し、酢酸エチルに懸濁させ、これをヘキサンで希釈し結晶を濾取、ヘキサンで洗浄後、通風乾燥することにより、表記化合物 (430 mg, 0.871 mmol, 87 %) を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR Spectrum (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.16 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.05 (3H, s), 6.46 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.50-7.62 (6H, m), 7.81 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.11-8.15 (1H, m), 8.48 (1H, d, J = 5.2 Hz).

実施例 7 4 2

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)—4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'—メチルウレア

N—(2-クロロ-4-(6-シアノ-7-ヒドロキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル)—N'—メチルウレア (125 mg) をジメチルホルムアミド (1.5 ml) に加え、ここに *tert*-ブチル 4-(ブロモメチル)—1-ピペリジンカルボキシレート (141 mg) と炭酸カリウム (93 mg) とを加え、60℃で3時間加熱した。この反応溶液に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。得られた粗成生物を酢酸エチルで再結晶し、*tert*-ブチル 4-(((4-(3-クロロ-4-((メチルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)—6-シアノ-7-キノリル)オキシ)メチル)—1-ピペリジンカルボキシレート (21 mg) を淡黄色結晶として得た。これをトリフルオロ酢酸 (1.0 ml) に溶解し、10分間室温で攪拌した。ここに水 2 ml を加えて炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した結晶を濾取し、表題化合物 (16 mg) を得た。

H-NMR(DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  (ppm) : 1.20-1.35 (4H, m), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.01 (1H, m), 2.66 (3H, d, J=4.4Hz), 2.95-3.05 (2H, m), 4.12 (2H, d, J=6.0Hz), 6.58 (1H, d, J=5.2Hz), 6.84-6.92 (1H, m), 7.21-7.26 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=2.4Hz), 7.59 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.22-8.28 (1H, m), 8.71-8.78 (2H, m).

実施例 7 4 3

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-4-ピペリジル)メトキシ)—4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'—メチルウレア

N—(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-(4-ピペリジルメトキシ)—4-キノリル)オキシ)フェニル)—N'—メチルウレア (15 mg) をテトラヒドロフラン (0.5 ml) とメタノール (0.5 ml) に溶解後、37%ホルムアルデヒド水溶液 (0.03 ml)、酢酸 (0.06 ml)、ナトリウムシアノボロハイドライド (5.0 mg) を室温にて加え、1時間攪拌した。反応液に水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、溶媒留去して粗生成物を得た。これを酢酸エチルで再結晶

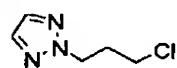
し表記化合物 (10 mg) を白色結晶として得た。

H-NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.13-1.47 (2H, m), 1.75-1.95 (5H, m), 2.17 (3H, s), 2.68 (3H, s), 2.78-2.87 (2H, m), 4.17 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 6.59 (1H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 6.95 (1H, brs), 7.22-7.28 (1H, m), 7.48 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, s), 8.18 (1H, brs), 8.22-8.29 (1H, m), 8.72-8.77 (2H, m).

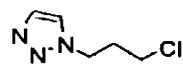
以上の製造例および実施例において得られた化合物の構造式を以下の表4～表51に示す。

【表 4】

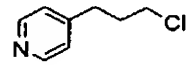
製造例 1-A



製造例 1-B



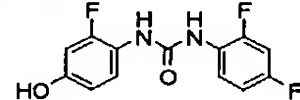
製造例 2



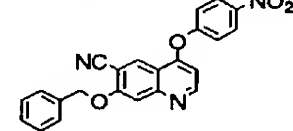
製造例 3



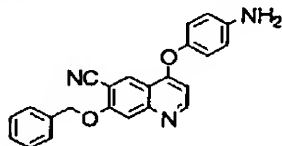
製造例 4



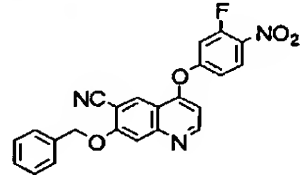
製造例 5



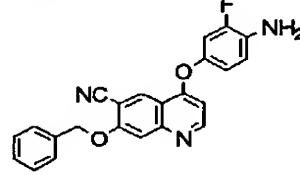
製造例 6



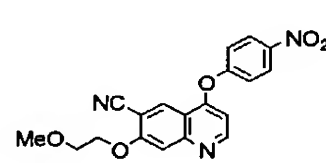
製造例 7



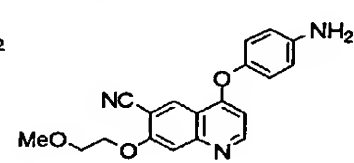
製造例 8



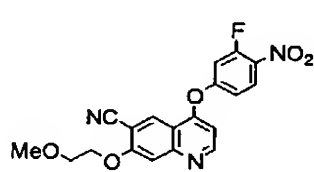
製造例 9



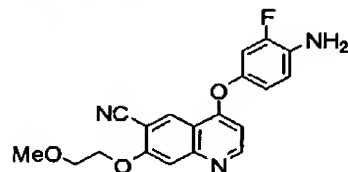
製造例 10



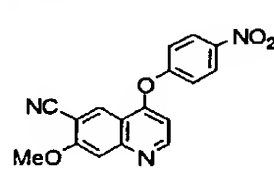
製造例 11



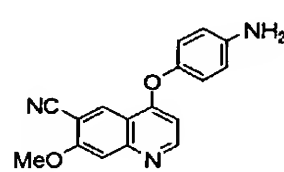
製造例 12



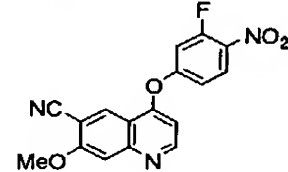
製造例 13



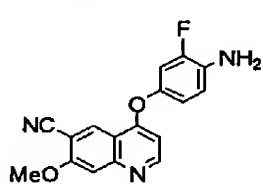
製造例 14



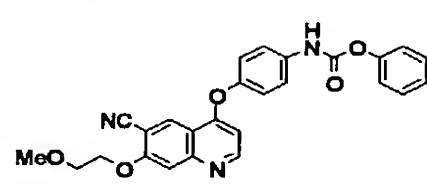
製造例 15



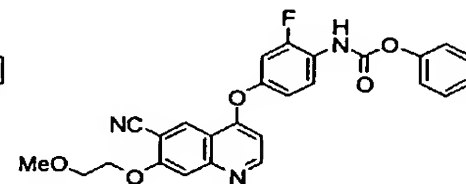
製造例 16



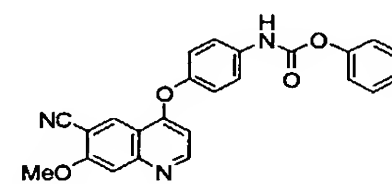
製造例 17



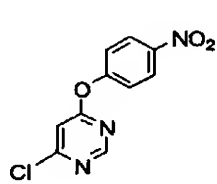
製造例 18



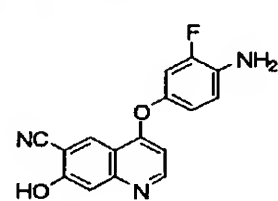
製造例 19



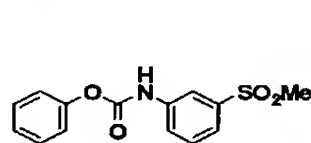
製造例 20



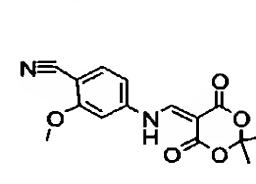
製造例 21



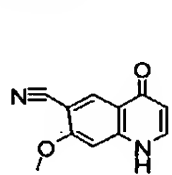
製造例 22



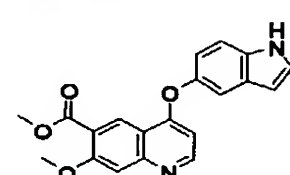
製造例 23



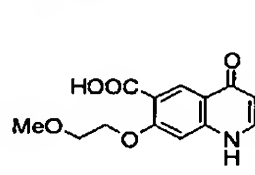
製造例 24



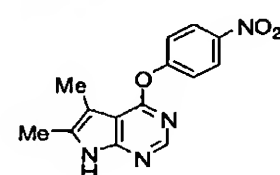
製造例 25



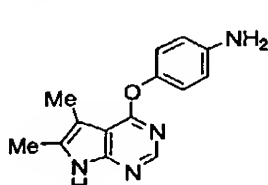
製造例 26



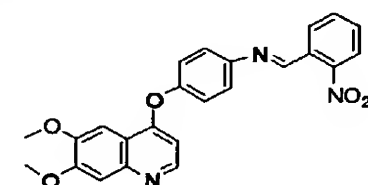
製造例 122-1



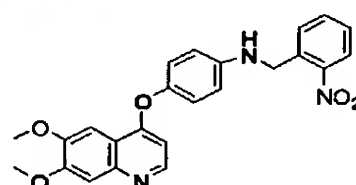
製造例 122-2



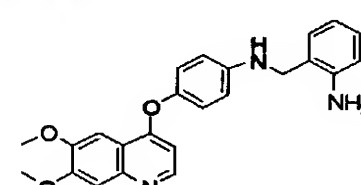
製造例 123-1



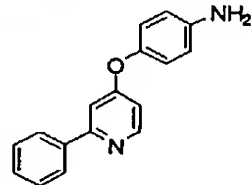
製造例 123-2



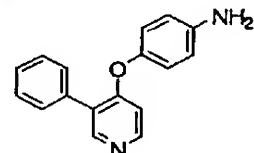
製造例 123-3



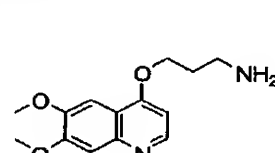
製造例 124-1



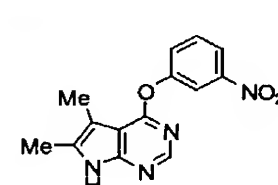
製造例 125-1



製造例 126-1

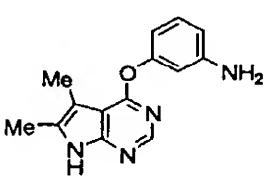
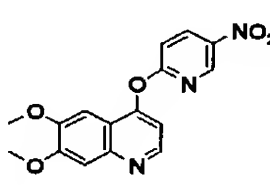
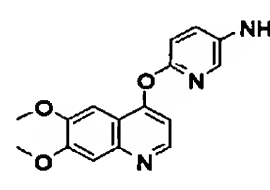
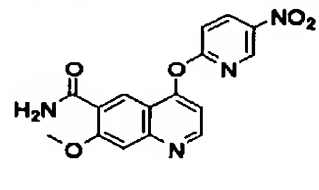
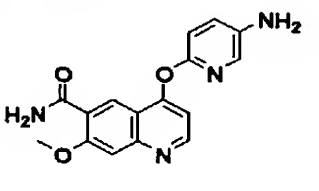
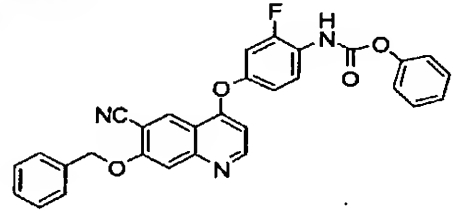
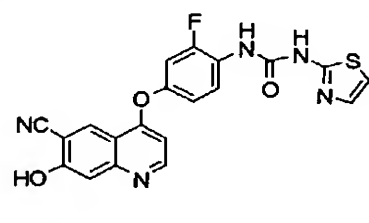
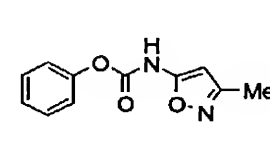
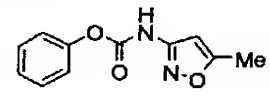
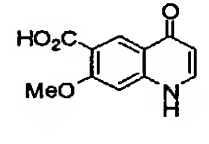
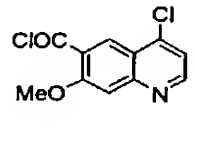
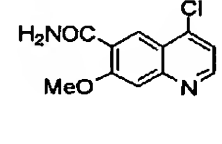
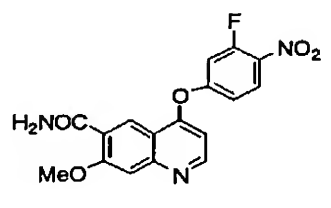
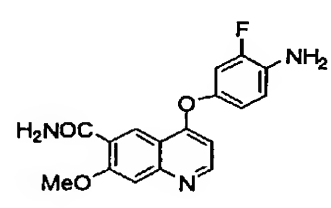
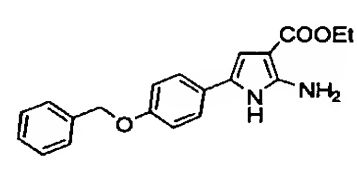
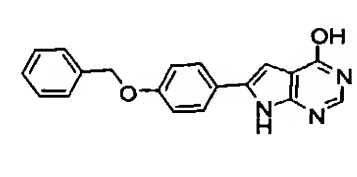
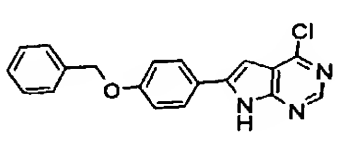
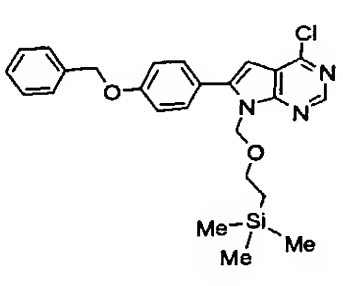
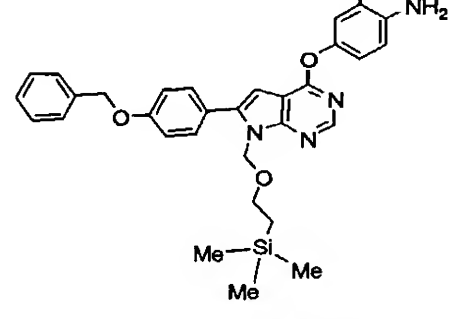
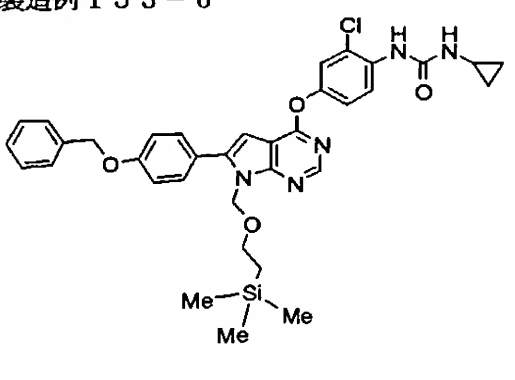
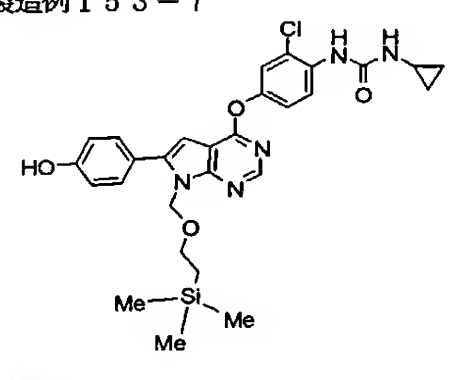
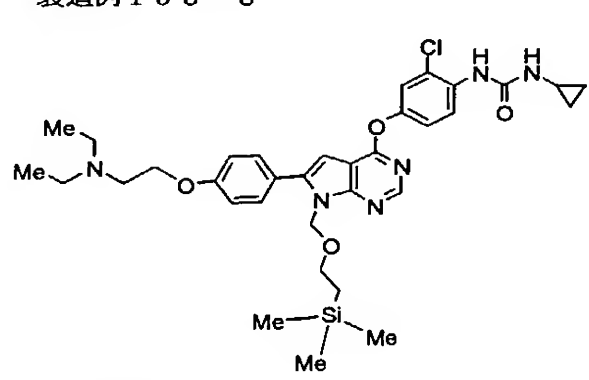
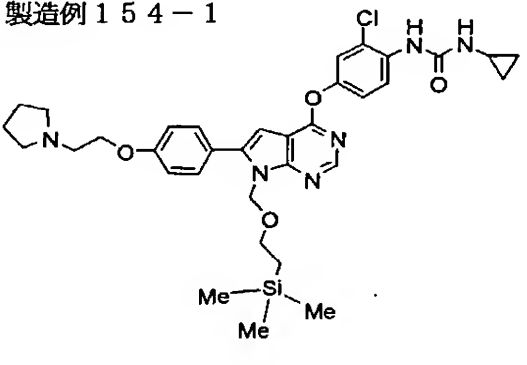
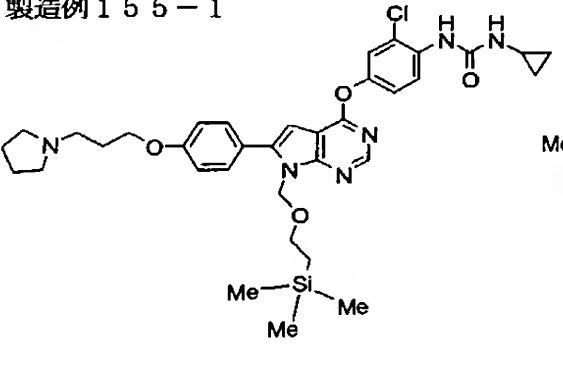
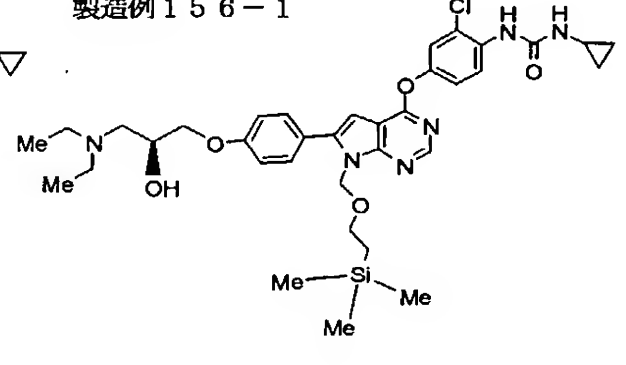


製造例 128-1



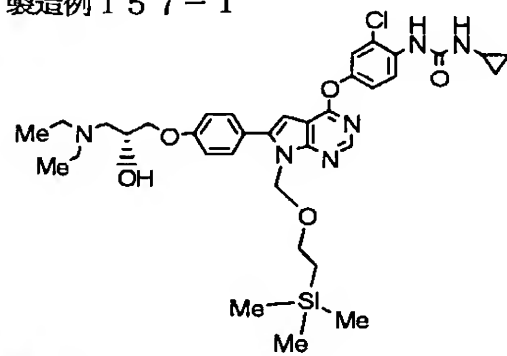


【表 5】

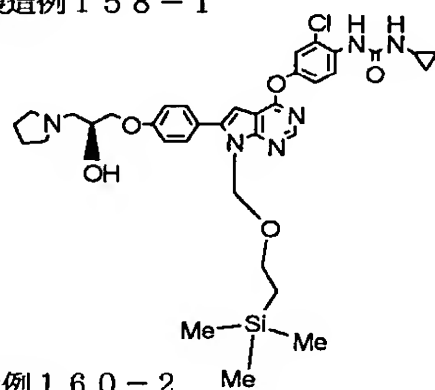
製造例 128-2 	製造例 129-1 	製造例 129-2 	製造例 132-1 
製造例 132-2 	製造例 141-1 	製造例 142-1 	製造例 144-1 
製造例 145-1 	製造例 152-1 	製造例 152-2 	製造例 152-3 
製造例 152-4 	製造例 152-5 	製造例 153-1 	製造例 153-2 
製造例 153-3 	製造例 153-4 	製造例 153-5 	
製造例 153-6 	製造例 153-7 	製造例 153-8 	
製造例 154-1 	製造例 155-1 	製造例 156-1 	

【表 6】

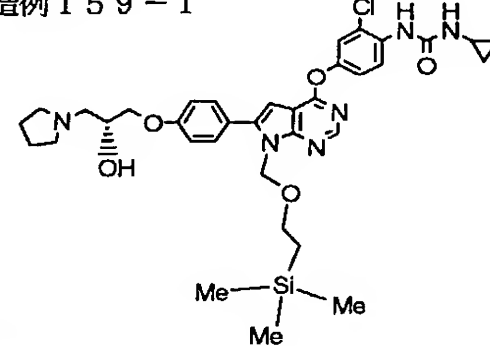
製造例 157-1



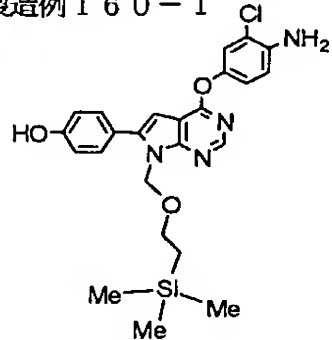
製造例 158-1



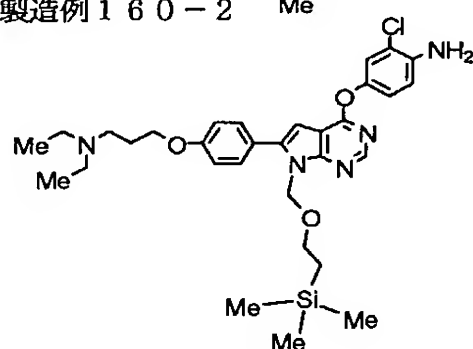
製造例 159-1



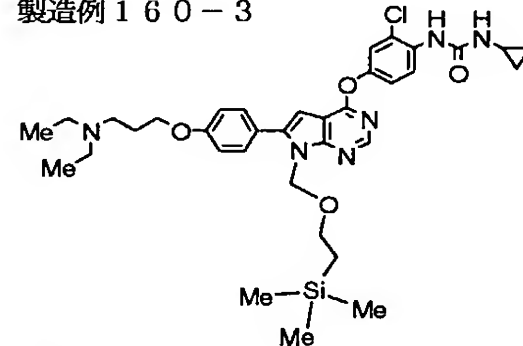
製造例 160-1



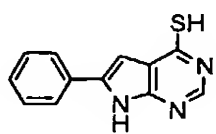
製造例 160-2



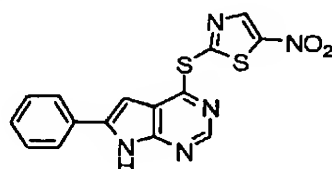
製造例 160-3



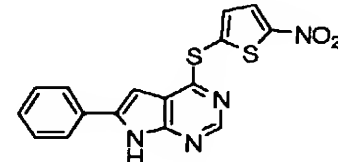
製造例 161-1



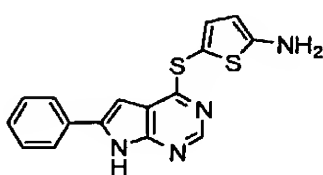
製造例 161-2



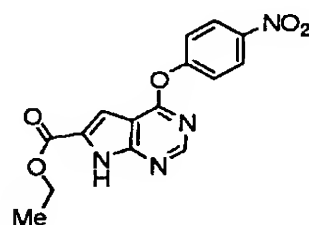
製造例 162-1



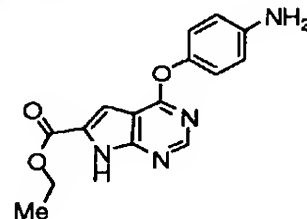
製造例 162-2



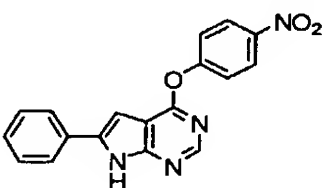
製造例 163-1



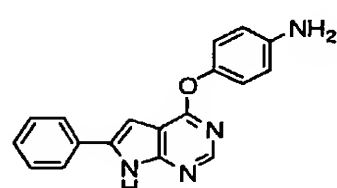
製造例 163-2



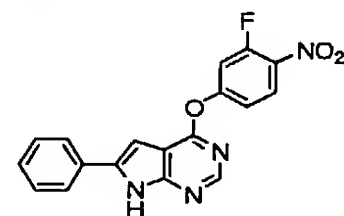
製造例 171-1



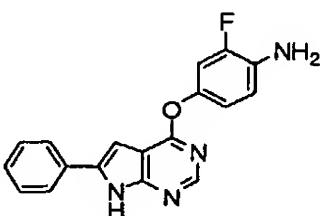
製造例 171-2



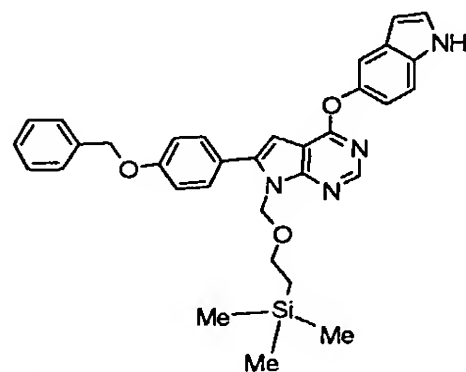
製造例 175-1



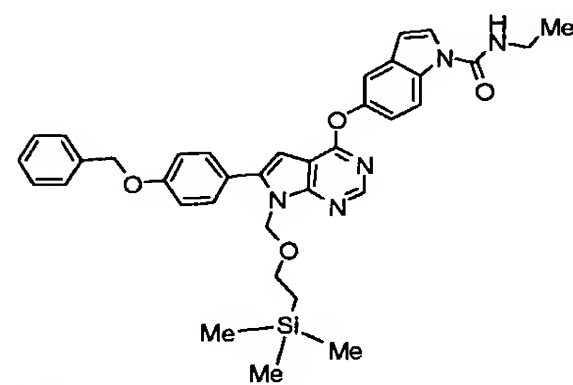
製造例 171-2



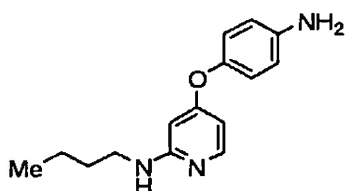
製造例 179-1



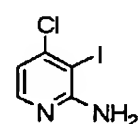
製造例 179-2



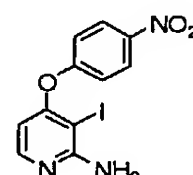
製造例 181-1



製造例 182-1

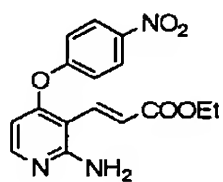


製造例 182-2

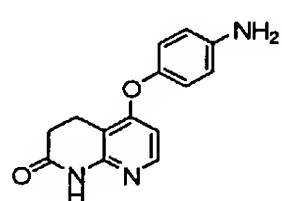


【表 7】

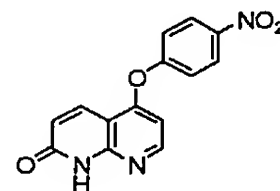
製造例 182-3



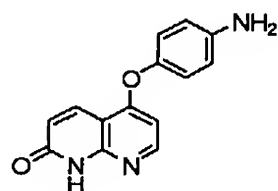
製造例 182-4



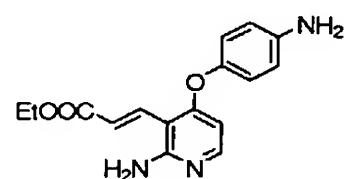
製造例 183-1



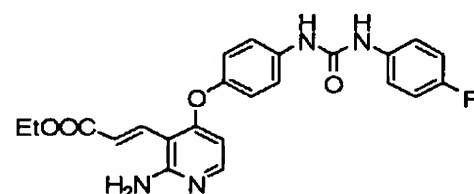
製造例 183-2



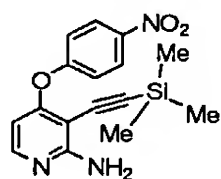
製造例 184-1



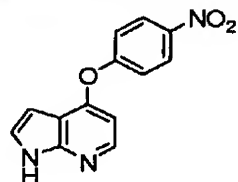
製造例 184-2



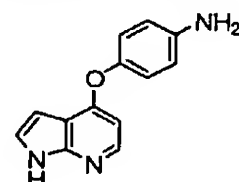
製造例 185-1



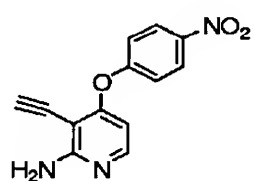
製造例 185-2



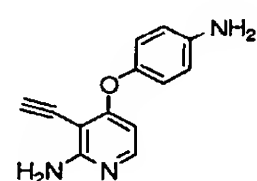
製造例 185-3



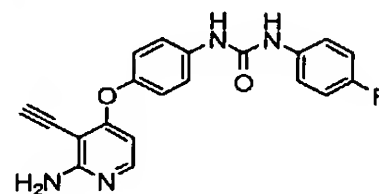
製造例 186-1



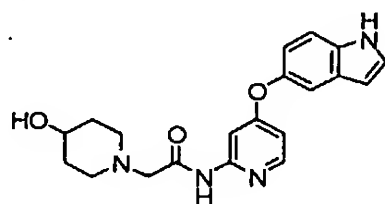
製造例 186-2



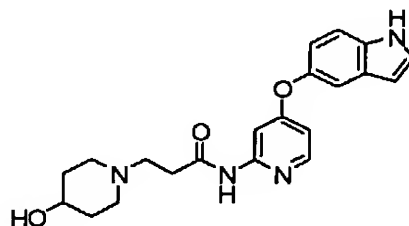
製造例 186-3



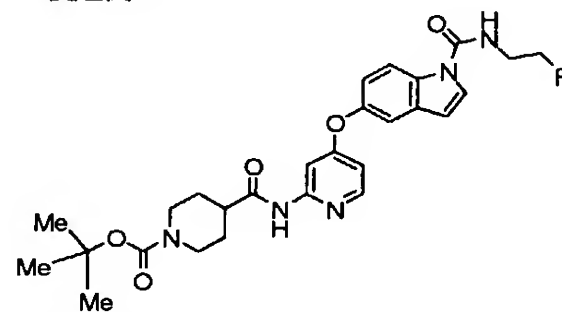
製造例 190-1



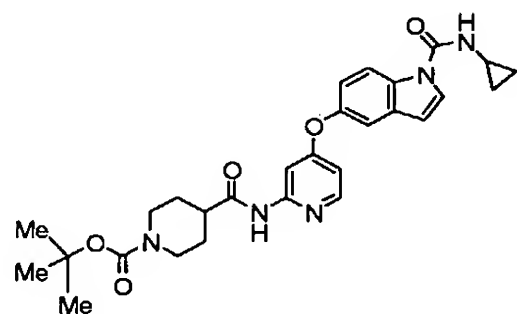
製造例 192-1



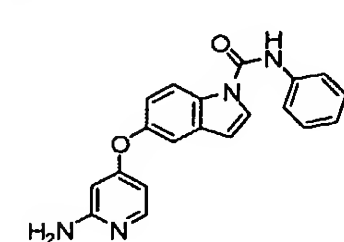
製造例 193-1



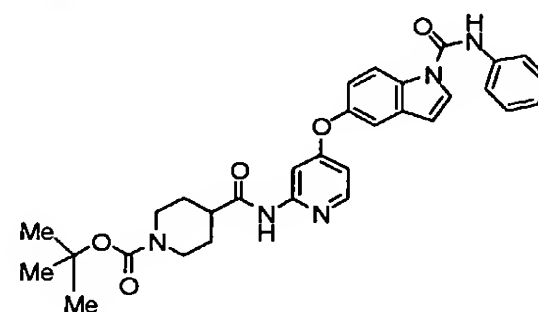
製造例 195-1



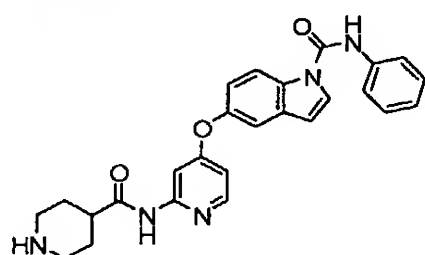
製造例 197-1



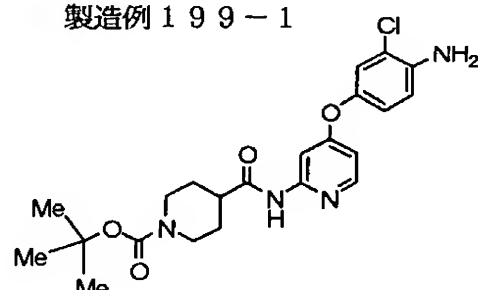
製造例 197-2



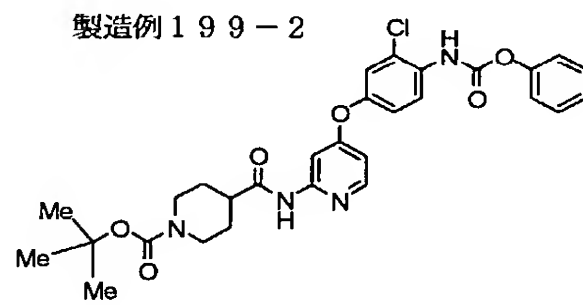
製造例 197-3



製造例 199-1

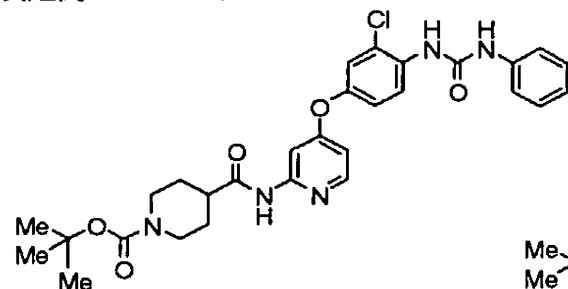


製造例 199-2

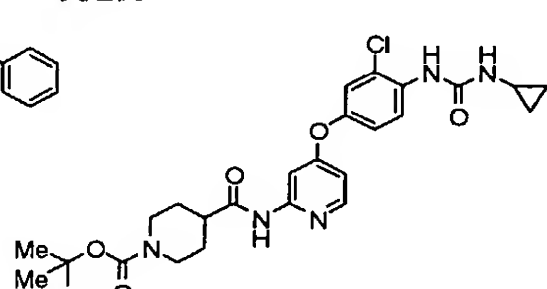


【表 8】

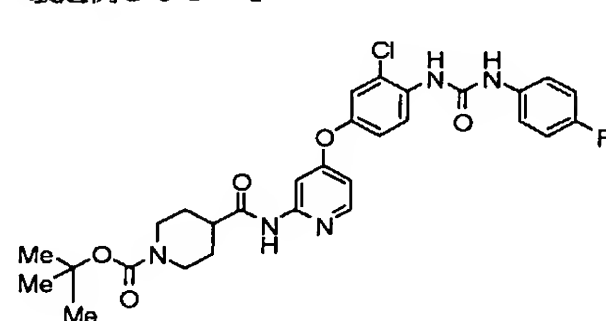
製造例 199-3



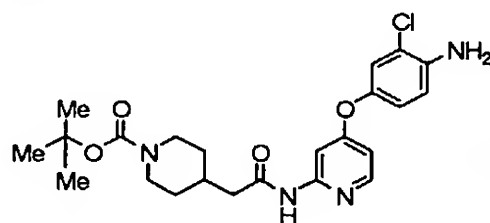
製造例 200-1



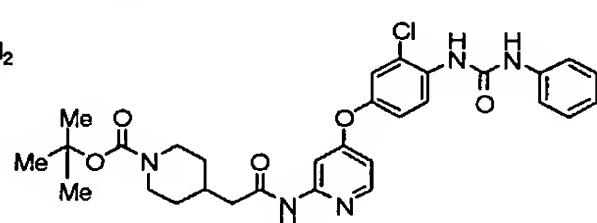
製造例 201-1



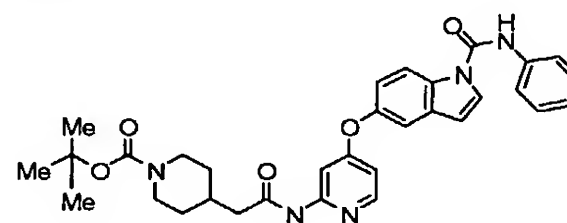
製造例 203-1



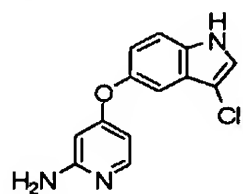
製造例 203-2



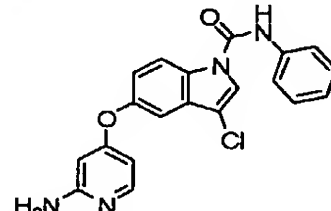
製造例 204-1



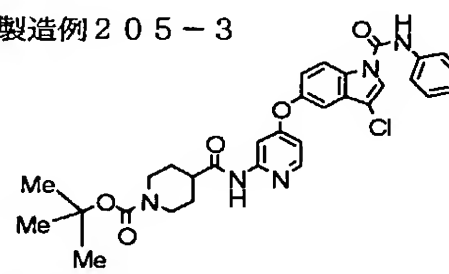
製造例 205-1



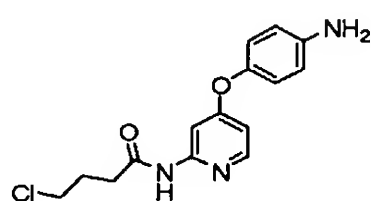
製造例 205-2



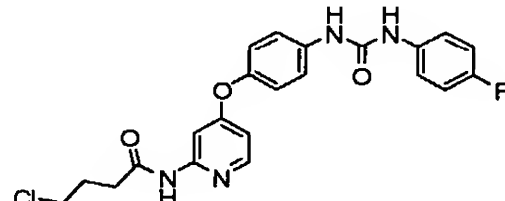
製造例 205-3



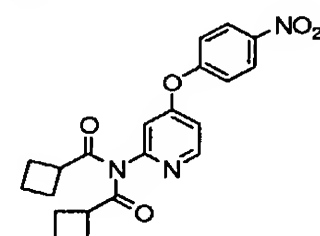
製造例 206-1



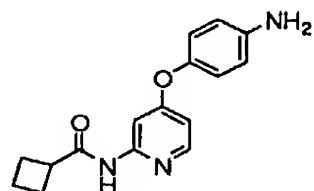
製造例 206-2



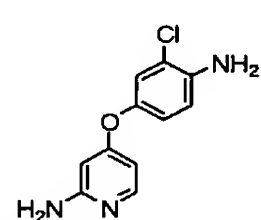
製造例 207-1



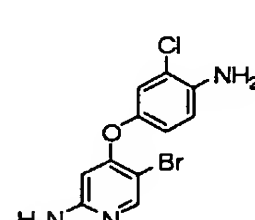
製造例 207-2



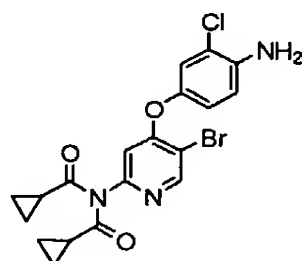
製造例 208-1



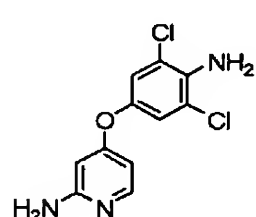
製造例 209-1



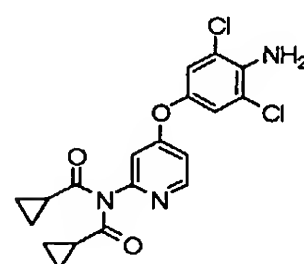
製造例 209-2



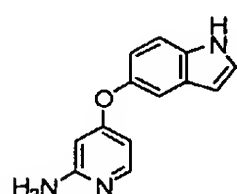
製造例 210-1



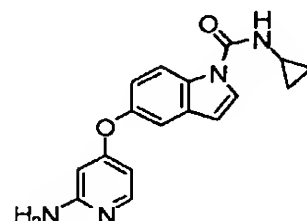
製造例 210-2



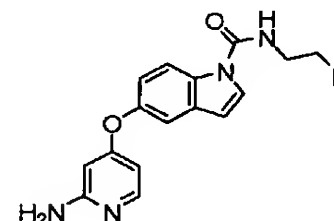
製造例 211-1



製造例 211-2

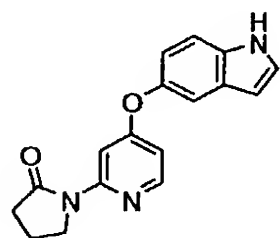


製造例 215-1

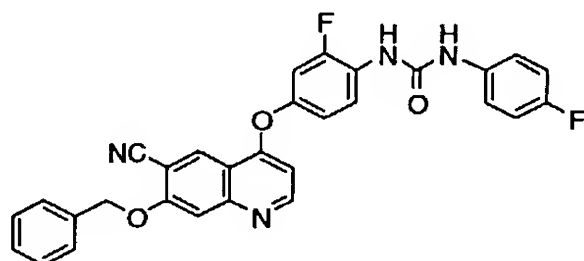


【表 9】

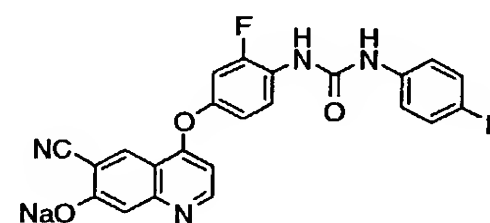
製造例 2 1 6 - 1



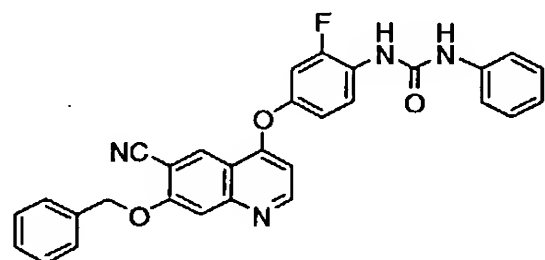
製造例 2 1 7 - 1



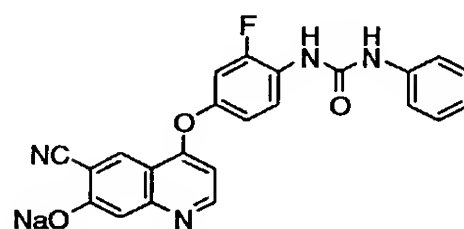
製造例 2 1 7 - 2



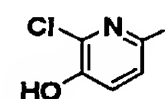
製造例 2 1 9 - 1



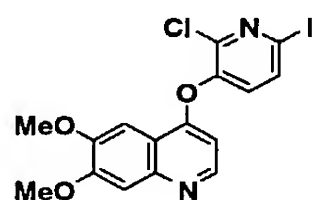
製造例 2 1 9 - 2



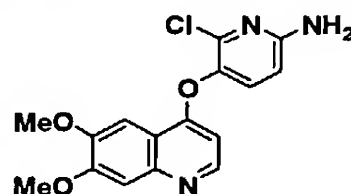
製造例 2 2 2 - 1



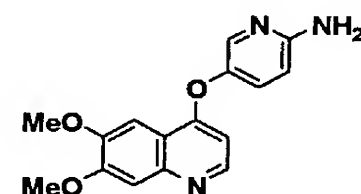
製造例 2 2 2 - 2



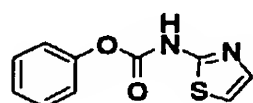
製造例 2 2 2 - 3



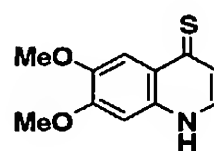
製造例 2 2 2 - 4



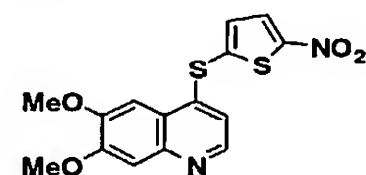
製造例 2 2 4 - 1



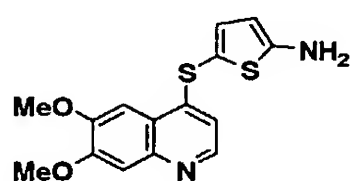
製造例 2 2 6 - 1



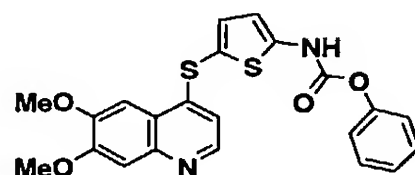
製造例 2 2 6 - 2



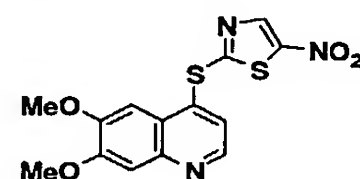
製造例 2 2 6 - 3



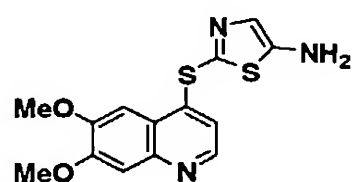
製造例 2 3 2 - 1



製造例 2 3 5 - 1



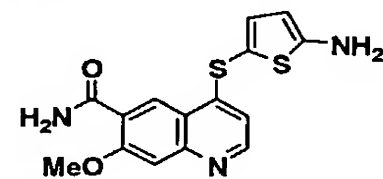
製造例 2 3 5 - 2



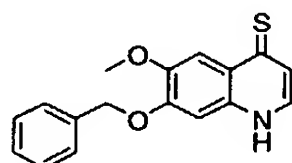
製造例 2 4 4 - 1



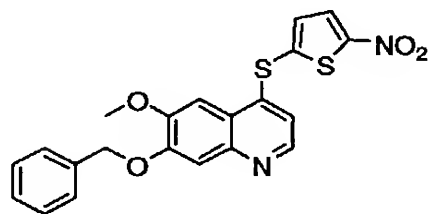
製造例 2 4 4 - 2



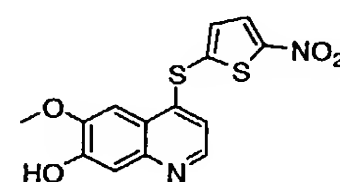
製造例 2 4 7 - 1



製造例 2 4 7 - 2



製造例 2 4.7 - 3



【表 10】

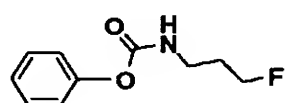
製造例 2 4 7 - 4	製造例 2 4 7 - 5	製造例 2 4 8 - 1
製造例 2 4 8 - 2	製造例 2 4 8 - 3	製造例 2 4 9 - 1
製造例 2 4 9 - 2	製造例 2 4 9 - 3	製造例 2 4 9 - 4
製造例 2 4 9 - 5	製造例 2 5 2 - 1	製造例 2 5 2 - 2
製造例 2 5 2 - 3	製造例 2 6 2 - 1	製造例 2 6 3 - 1
製造例 2 6 3 - 2	製造例 2 6 3 - 3	製造例 2 6 7 - 1
製造例 2 6 7 - 2	製造例 2 7 6 - 1	製造例 2 7 6 - 2

【表 1 1】

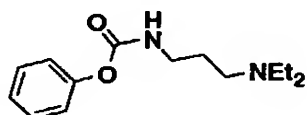
製造例 277-1	製造例 277-2	製造例 280-1
製造例 280-2	製造例 284-1	製造例 287-1
製造例 301-1	製造例 302-2	製造例 302-3
製造例 303-1	製造例 305-1	製造例 307-1
製造例 310-1	製造例 311-1	製造例 313-1
製造例 314-1	製造例 316-1	製造例 318-1
製造例 320-1	製造例 322-1	製造例 323-1

【表 1 2】

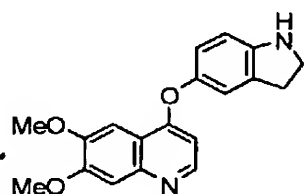
製造例 3 2 4 - 1



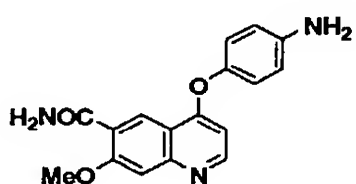
製造例 3 2 7 - 1



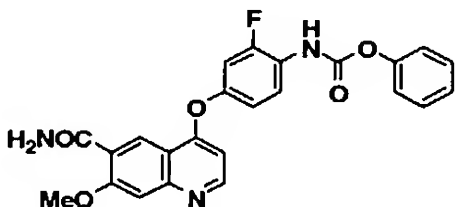
製造例 3 3 5 - 1



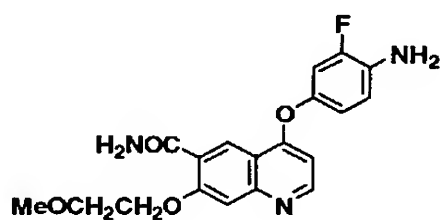
製造例 3 4 7 - 1



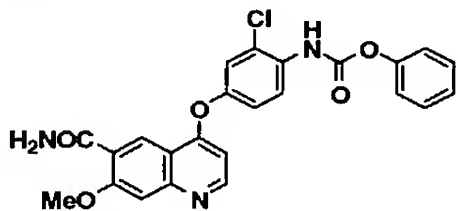
製造例 3 5 3 - 1



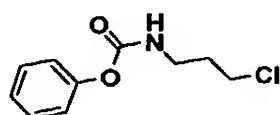
製造例 3 6 3 - 1



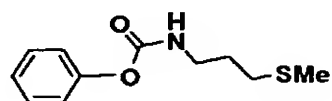
製造例 3 6 8 - 1



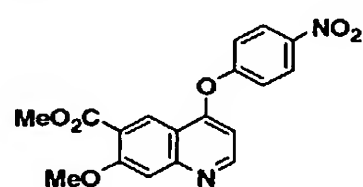
製造例 3 2 5 - 1



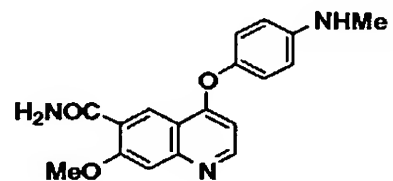
製造例 3 2 8 - 1



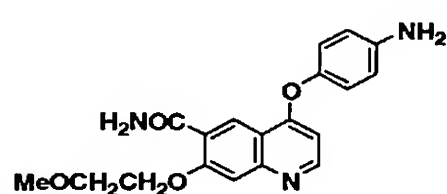
製造例 3 3 9 - 1



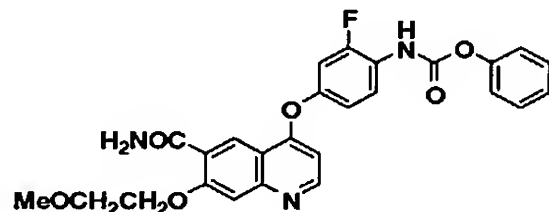
製造例 3 4 8 - 1



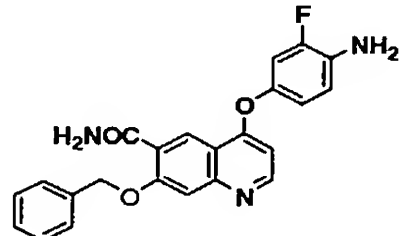
製造例 3 6 0 - 1



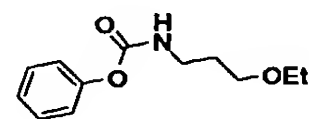
製造例 3 6 3 - 2



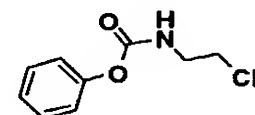
製造例 3 7 0 - 1



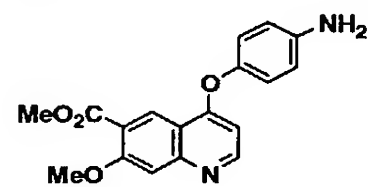
製造例 3 2 6 - 1



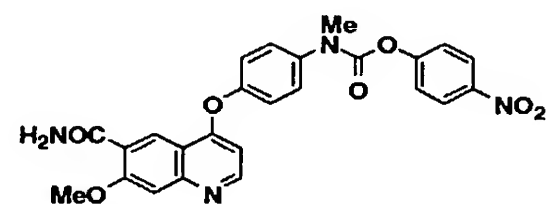
製造例 3 2 9 - 1



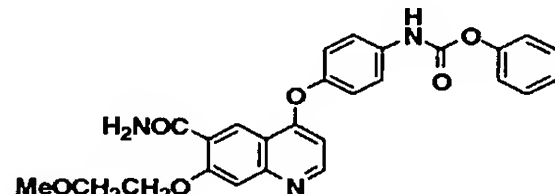
製造例 3 3 9 - 2



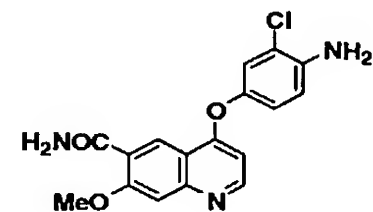
製造例 3 5 0 - 1



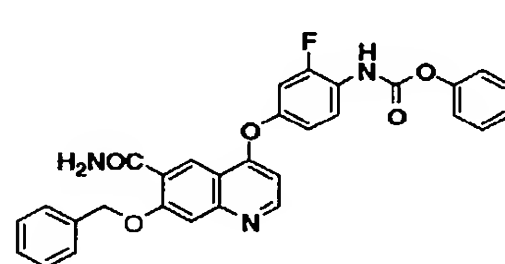
製造例 3 6 0 - 2



製造例 3 6 6 - 1



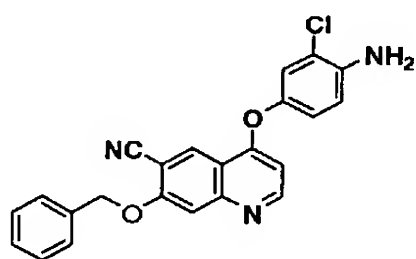
製造例 3 7 0 - 2



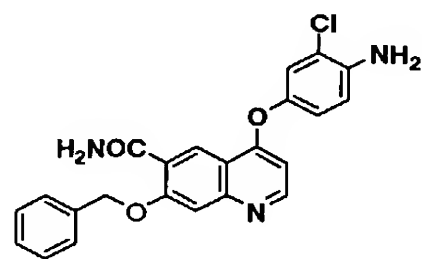


【表 1 3】

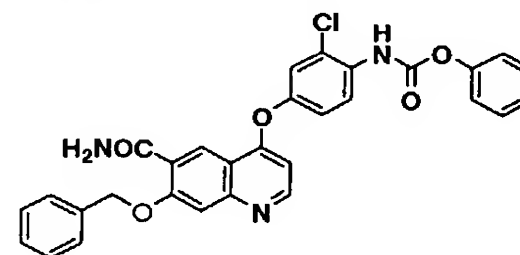
製造例 3 7 9 - 1



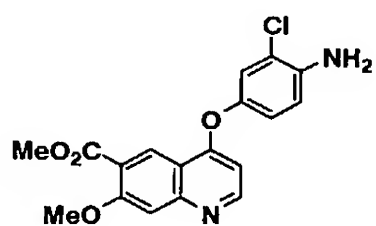
製造例 3 7 9 - 2



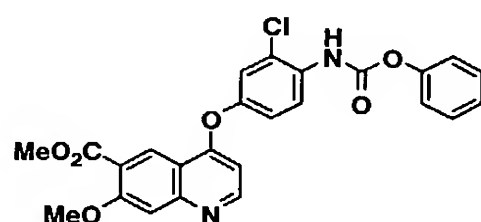
製造例 3 7 9 - 3



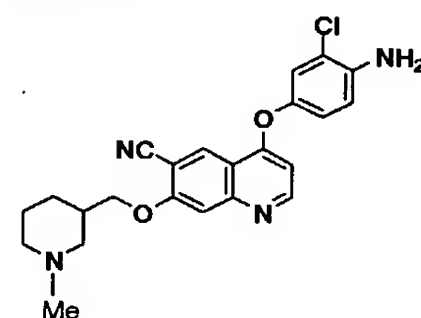
製造例 3 9 5 - 1



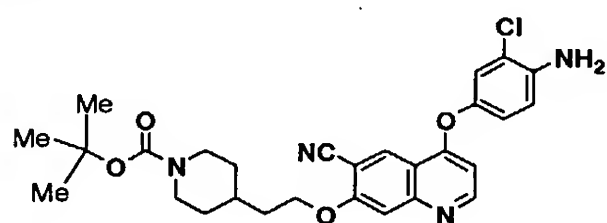
製造例 3 9 5 - 2



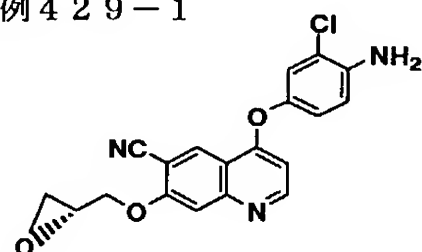
製造例 4 2 5 - 1



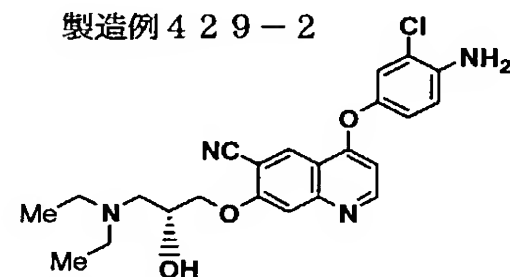
製造例 4 2 6 - 1



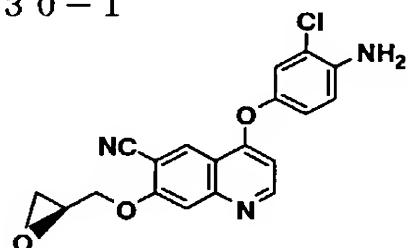
製造例 4 2 9 - 1



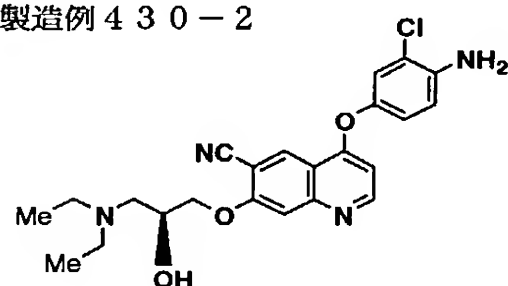
製造例 4 2 9 - 2



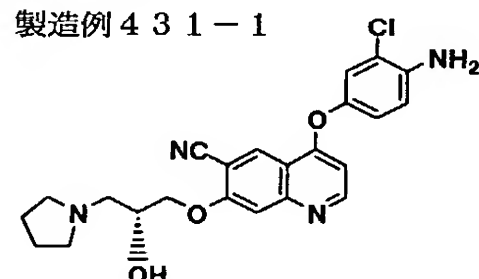
製造例 4 3 0 - 1



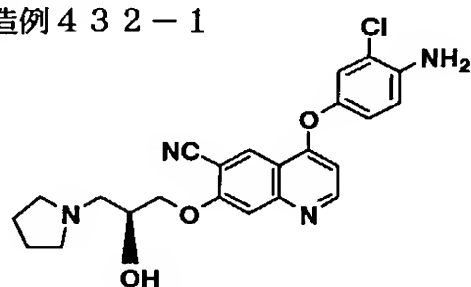
製造例 4 3 0 - 2



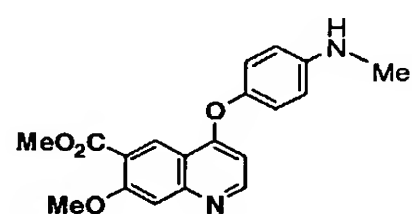
製造例 4 3 1 - 1



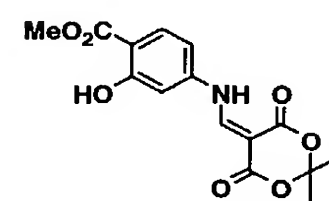
製造例 4 3 2 - 1



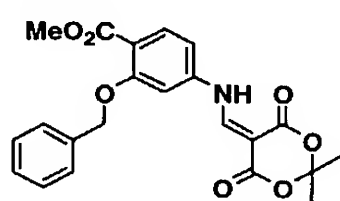
製造例 4 3 3 - 1



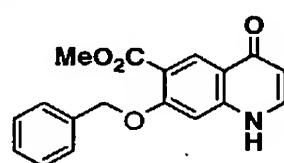
製造例 4 5 7 - 1



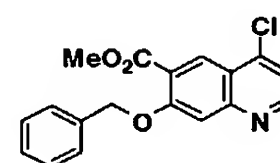
製造例 4 5 7 - 2



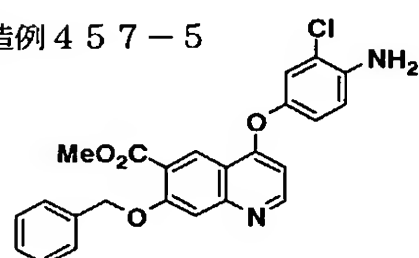
製造例 4 5 7 - 3



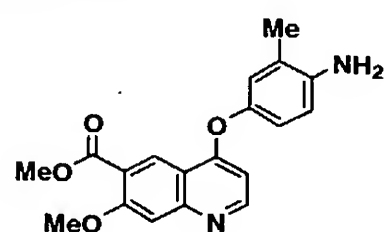
製造例 4 5 7 - 4



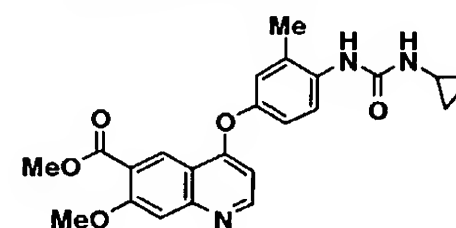
製造例 4 5 7 - 5



製造例 4 5 8 - 1

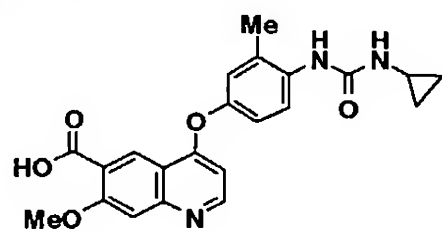


製造例 4 5 8 - 2

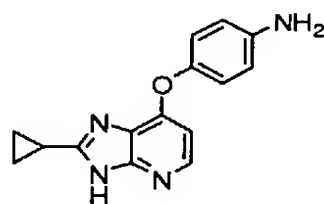


【表 1 4】

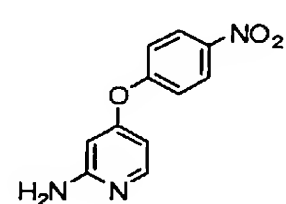
製造例 4 5 8 - 3



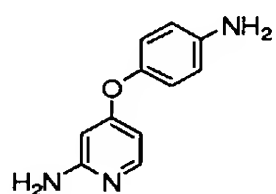
製造例 4 6 1 - 1



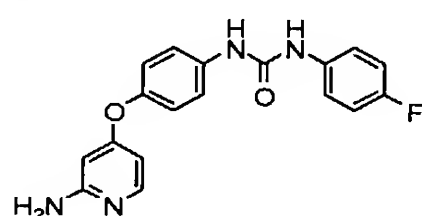
製造例 4 6 2 - 1



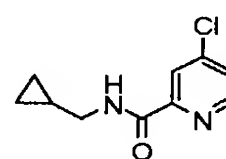
製造例 4 6 2 - 2



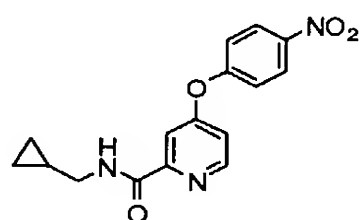
製造例 4 6 2 - 3



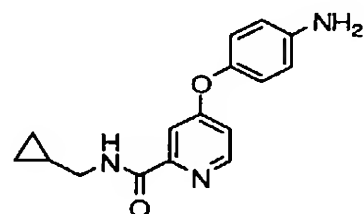
製造例 4 6 7 - 1



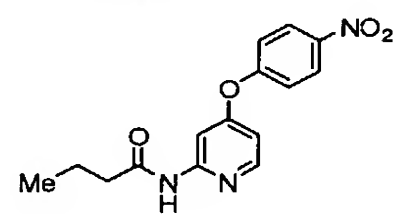
製造例 4 6 7 - 2



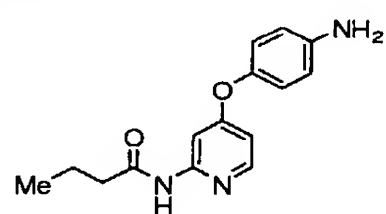
製造例 4 6 7 - 3



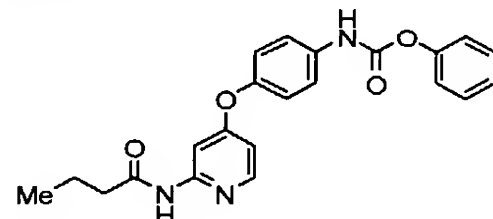
製造例 4 6 8 - 1



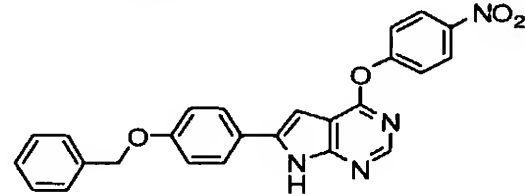
製造例 4 6 8 - 2



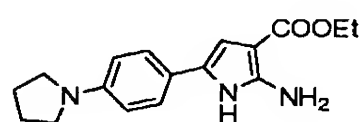
製造例 4 6 8 - 3



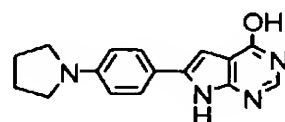
製造例 4 7 4 - 1



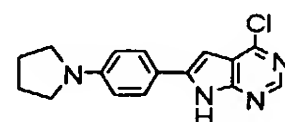
製造例 4 7 5 - 1



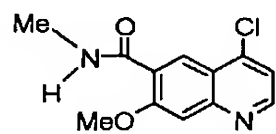
製造例 4 7 5 - 2



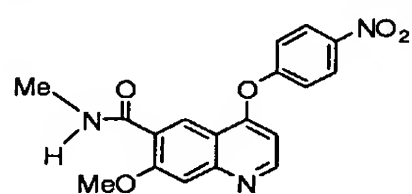
製造例 4 7 5 - 3



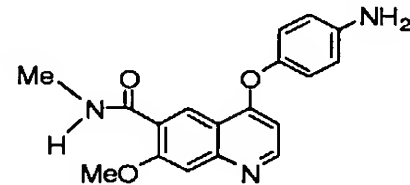
製造例 4 7 6 - 1



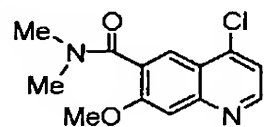
製造例 4 7 6 - 2



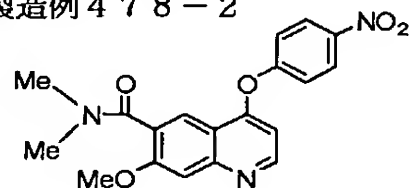
製造例 4 7 6 - 3



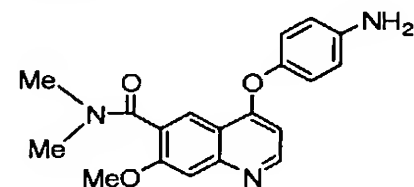
製造例 4 7 8 - 1



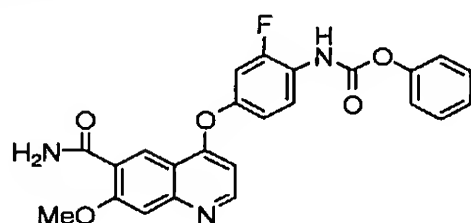
製造例 4 7 8 - 2



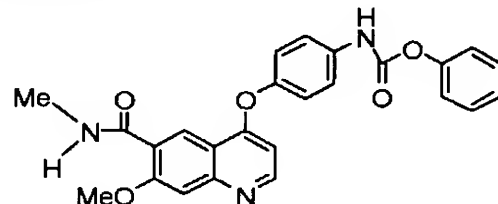
製造例 4 7 8 - 3



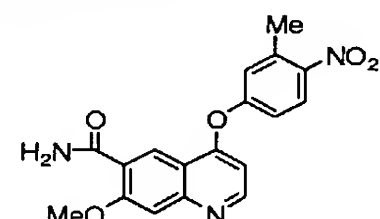
製造例 4 8 2 - 1



製造例 4 8 4 - 1

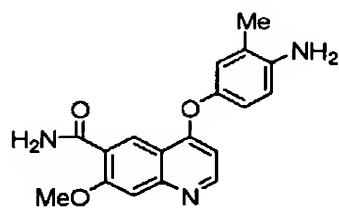


製造例 4 8 8 - 1

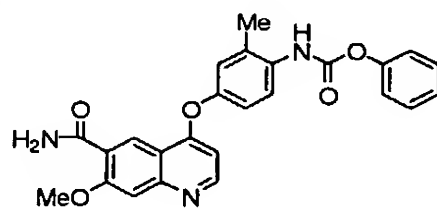


【表 15】

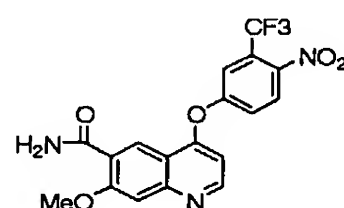
製造例 488-2



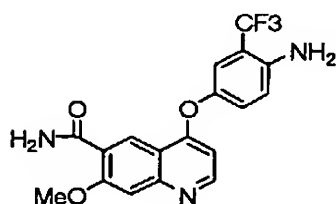
製造例 488-3



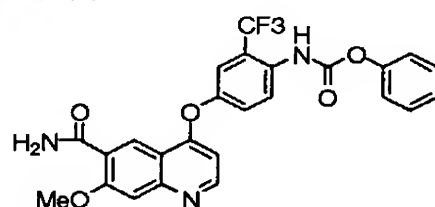
製造例 489-1



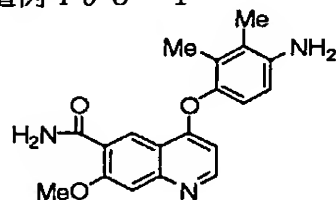
製造例 489-2



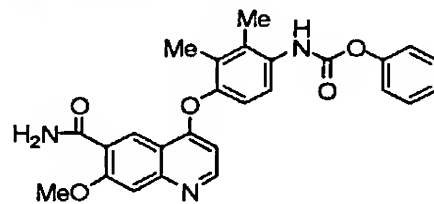
製造例 489-3



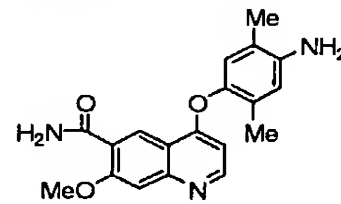
製造例 490-1



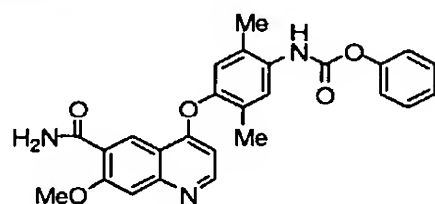
製造例 490-2



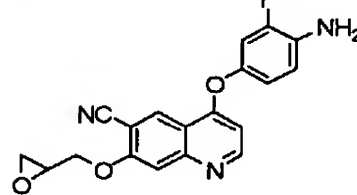
製造例 491-1



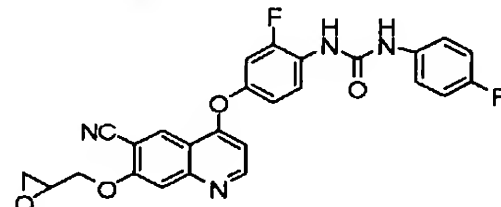
製造例 491-2



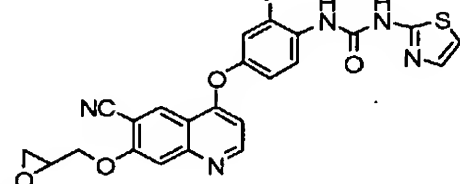
製造例 492-1



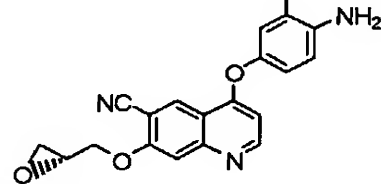
製造例 492-2



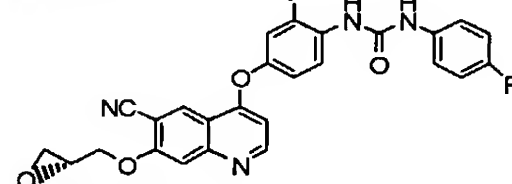
製造例 495-1



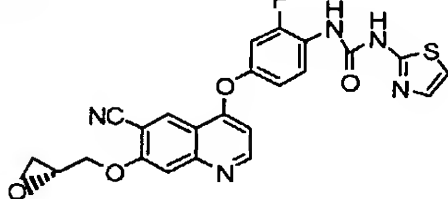
製造例 497-1



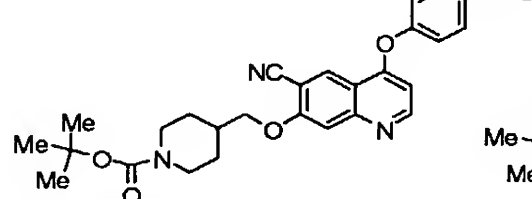
製造例 497-2



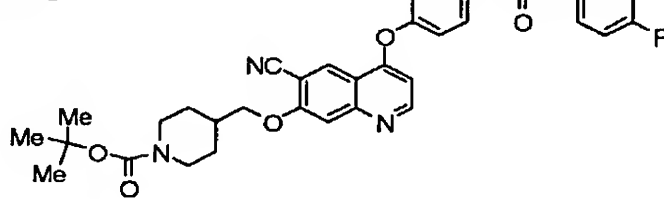
製造例 500-1



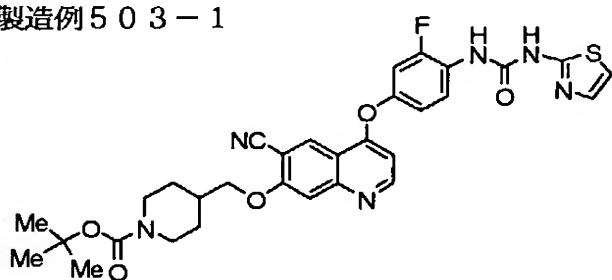
製造例 501-1



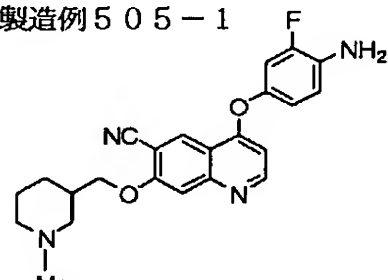
製造例 501-2



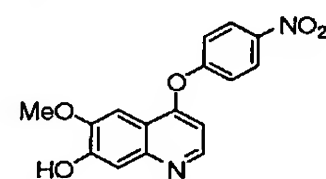
製造例 503-1



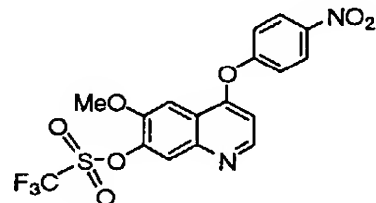
製造例 505-1



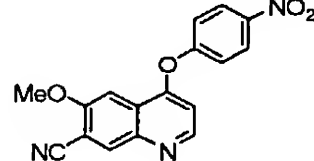
製造例 506-1



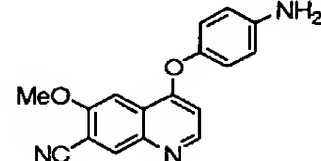
製造例 506-2



製造例 506-3

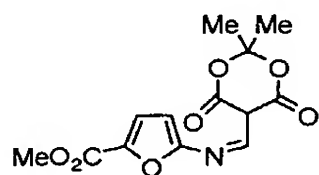


製造例 506-4

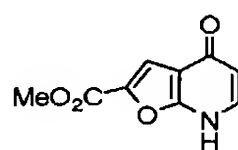


【表 16】

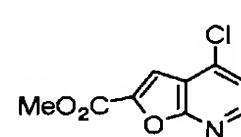
製造例 510-1



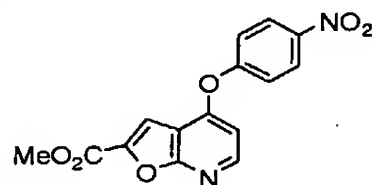
製造例 510-2



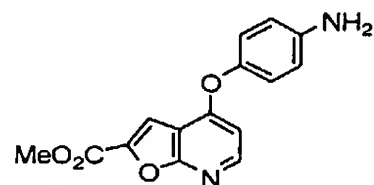
製造例 510-22



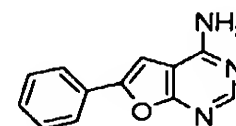
製造例 510-3



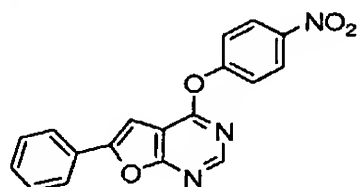
製造例 510-4



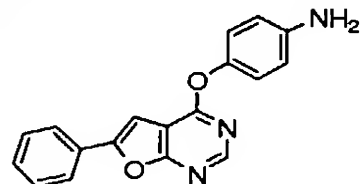
製造例 512-1



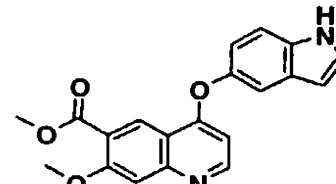
製造例 512-2



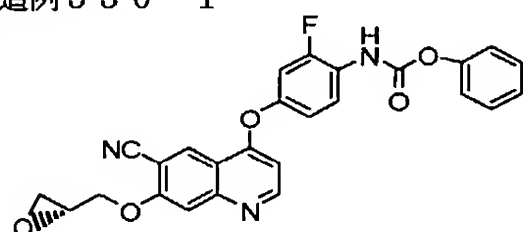
製造例 512-3



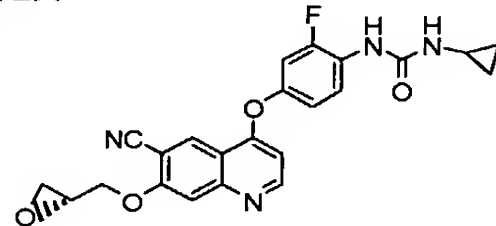
製造例 513-1



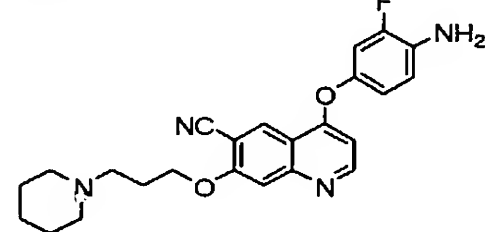
製造例 530-1



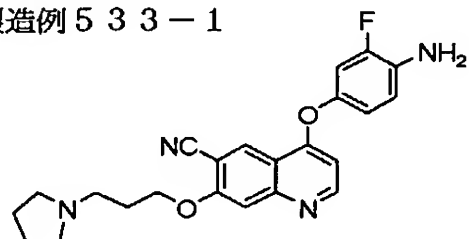
製造例 530-2



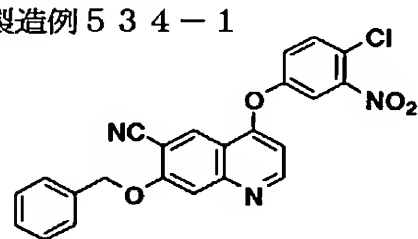
製造例 532-1



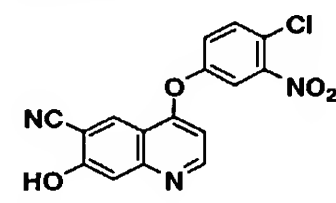
製造例 533-1



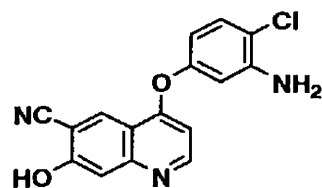
製造例 534-1



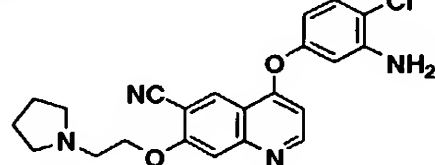
製造例 534-2



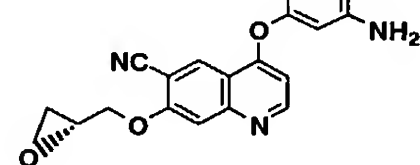
製造例 534-3



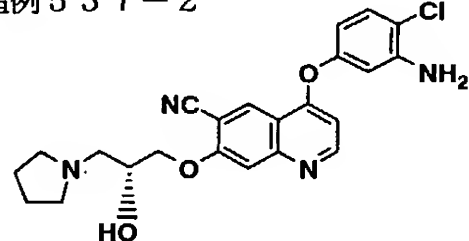
製造例 534-4



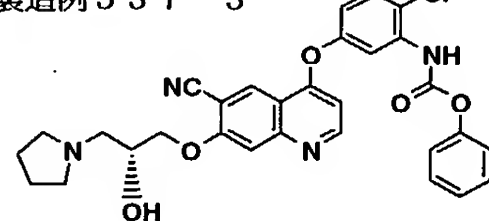
製造例 537-1



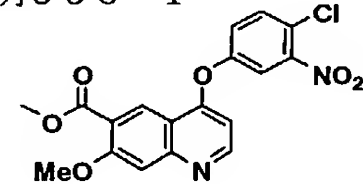
製造例 537-2



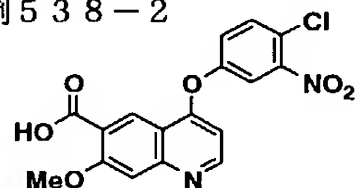
製造例 537-3



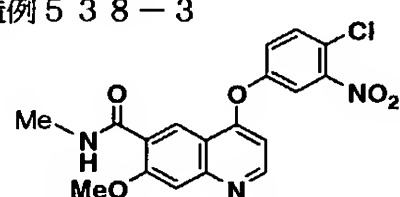
製造例 538-1



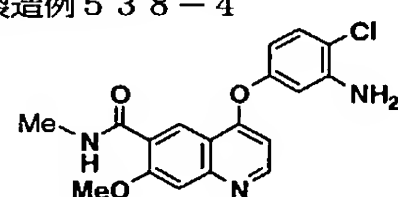
製造例 538-2



製造例 538-3

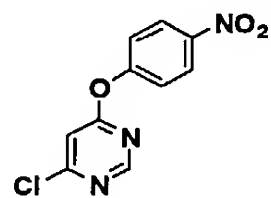


製造例 538-4

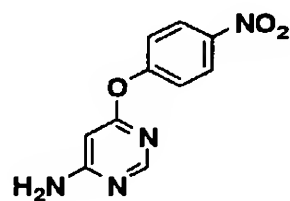


【表 17】

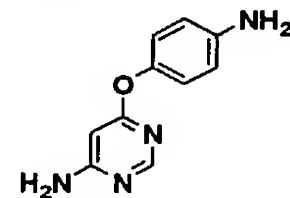
製造例 5 5 1-1



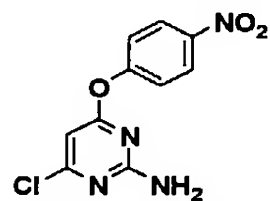
製造例 5 5 1-2



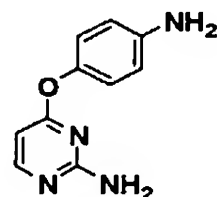
製造例 5 5 1-3



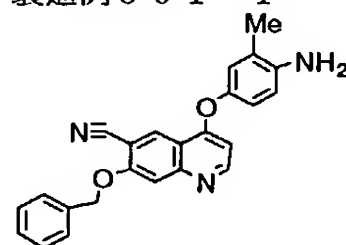
製造例 5 5 7-1



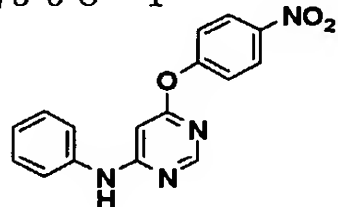
製造例 5 5 7-2



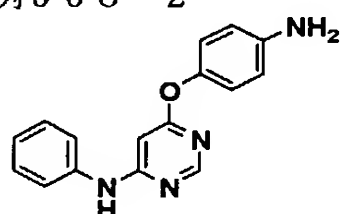
製造例 5 6 1-1



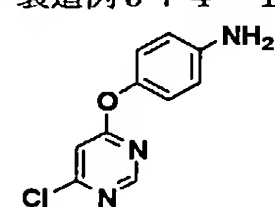
製造例 5 6 8-1



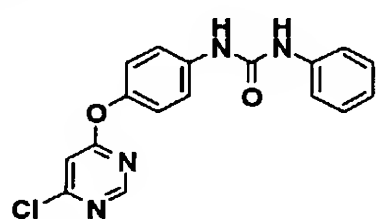
製造例 5 6 8-2



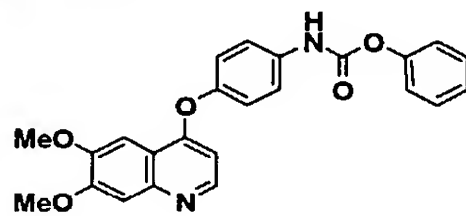
製造例 5 7 4-1



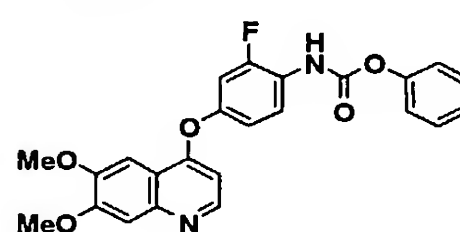
製造例 5 7 4-2



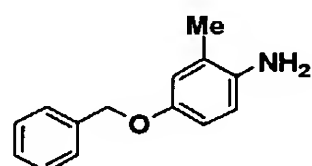
製造例 5 9 1-1



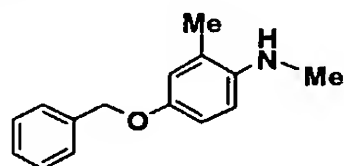
製造例 5 9 3-1



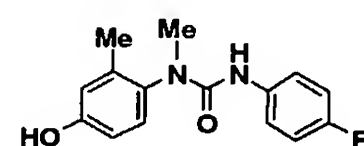
製造例 6 1 6-1



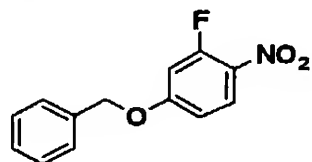
製造例 6 1 6-2



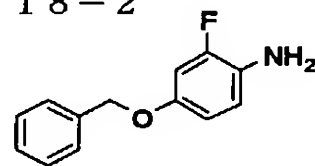
製造例 6 1 6-3



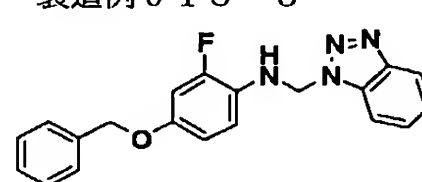
製造例 6 1 8-1



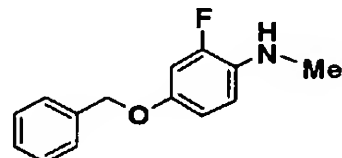
製造例 6 1 8-2



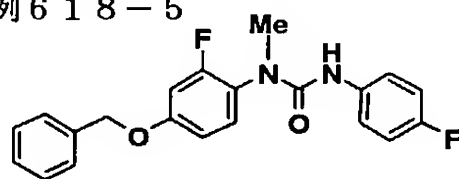
製造例 6 1 8-3



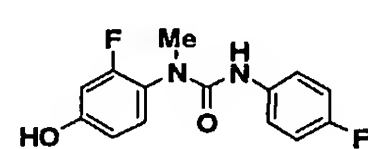
製造例 6 1 8-4



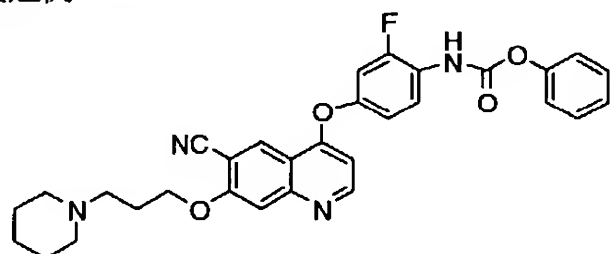
製造例 6 1 8-5



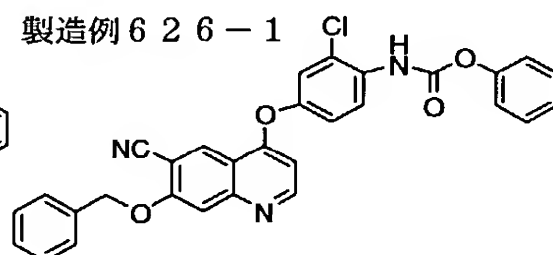
製造例 6 1 8-6



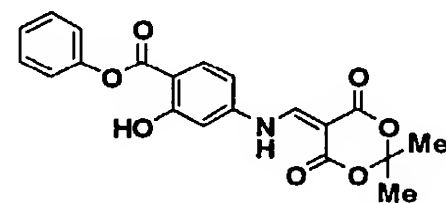
製造例 6 2 5-1



製造例 6 2 6-1

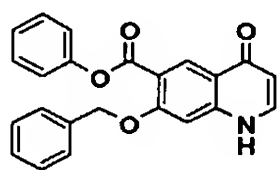


製造例 6 4 5-1

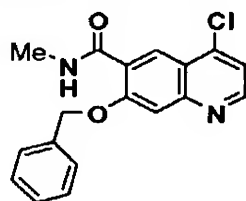


【表 18】

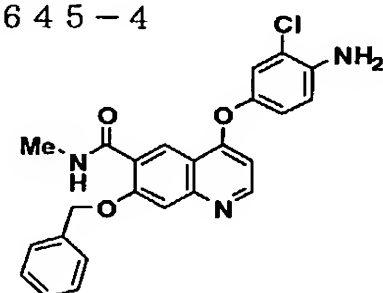
製造例 645-2



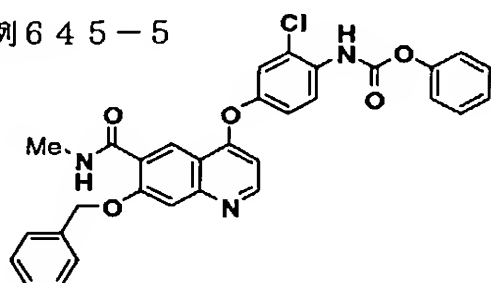
製造例 645-3



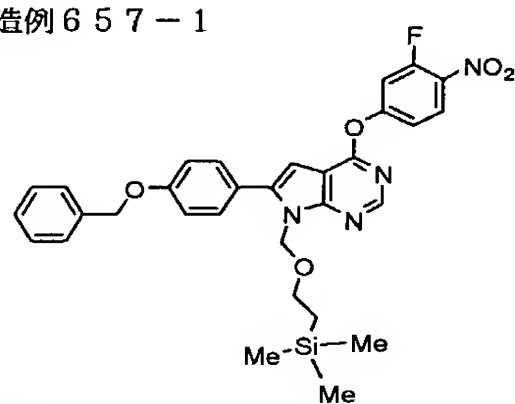
製造例 645-4



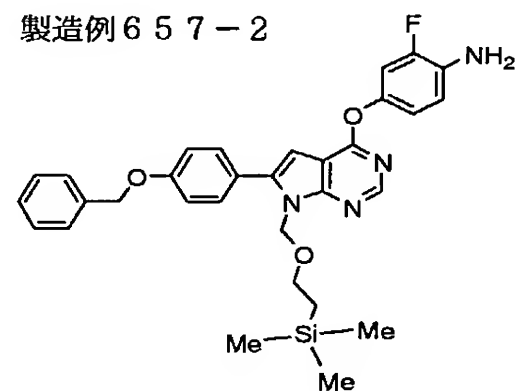
製造例 645-5



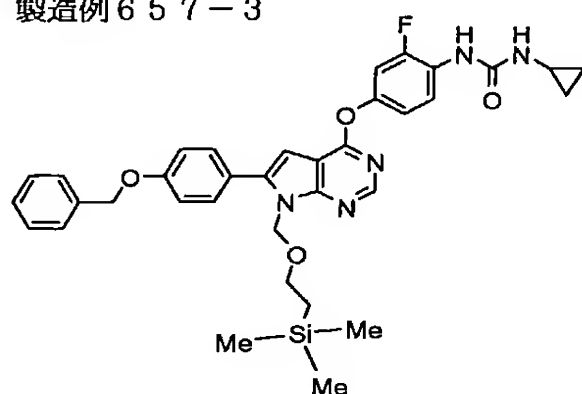
製造例 657-1



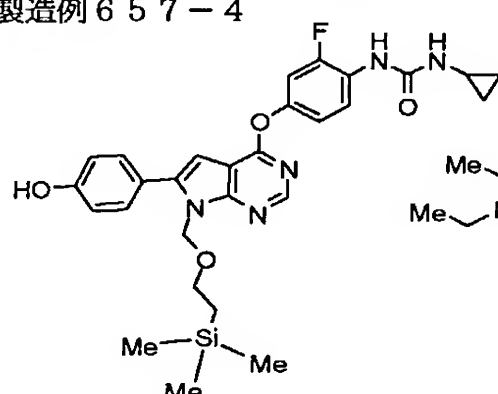
製造例 657-2



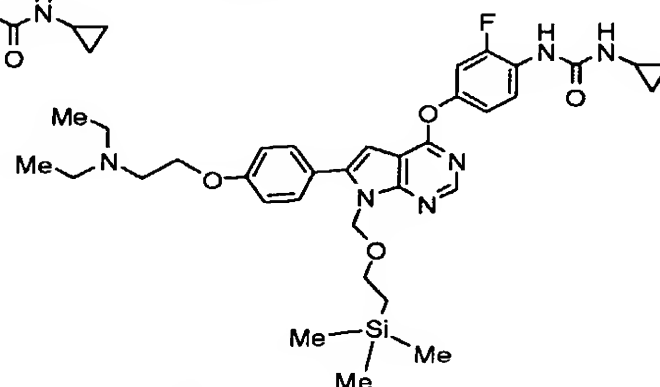
製造例 657-3



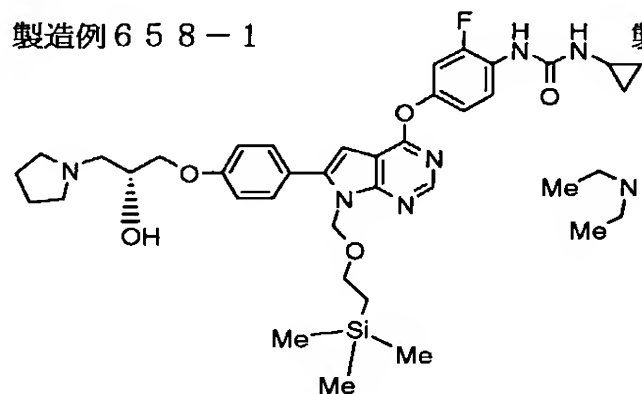
製造例 657-4



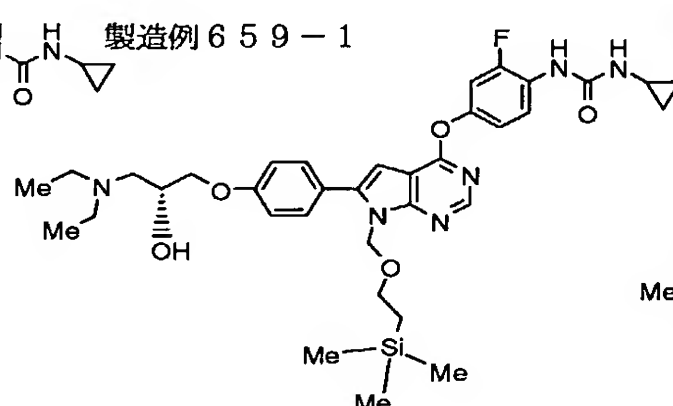
製造例 657-5



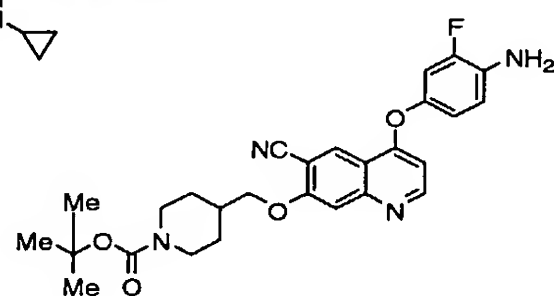
製造例 658-1



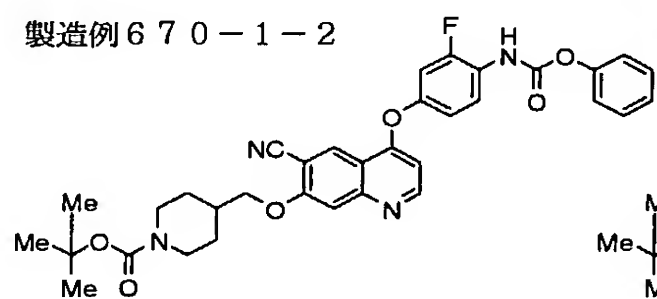
製造例 659-1



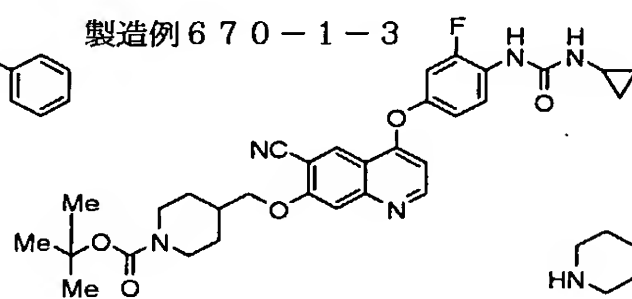
製造例 670-1-1



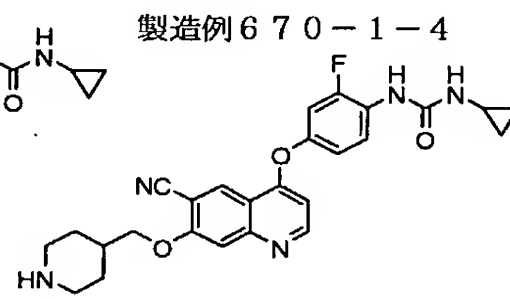
製造例 670-1-2



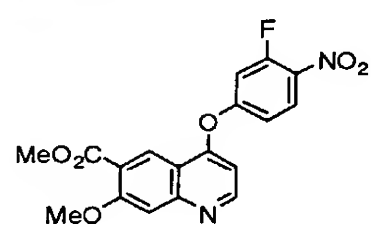
製造例 670-1-3



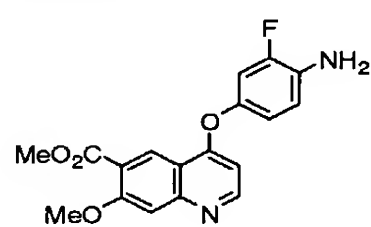
製造例 670-1-4



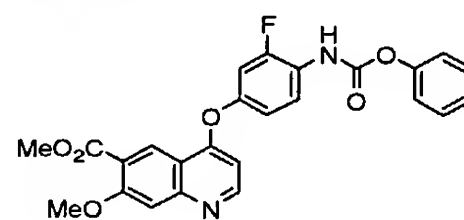
製造例 671-1



製造例 671-2

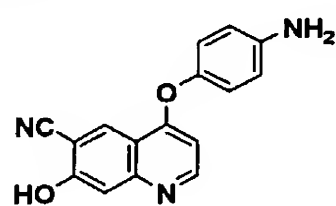


製造例 671-3

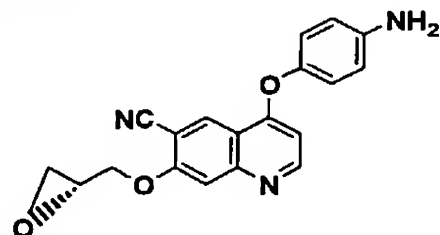


【表 19】

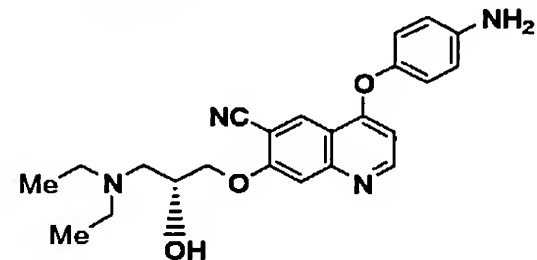
製造例 7 1 3 - 1



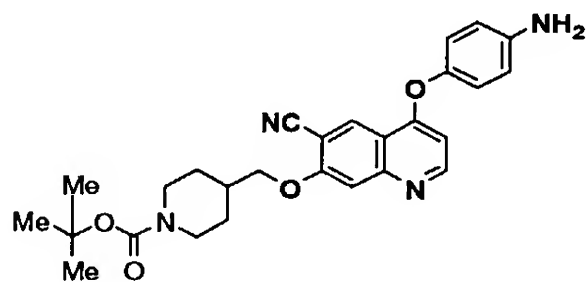
製造例 7 1 3 - 2



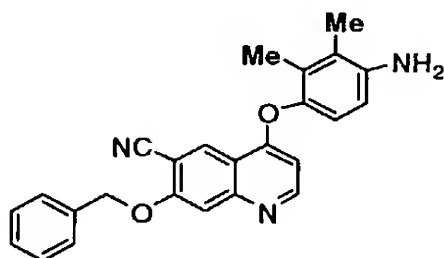
製造例 7 1 3 - 3



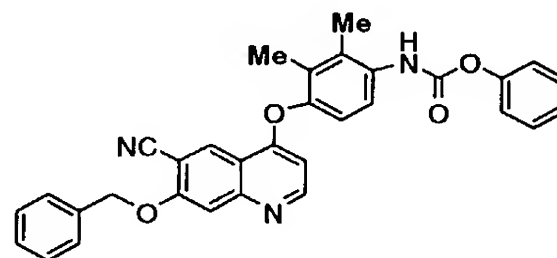
製造例 7 1 5 - 1



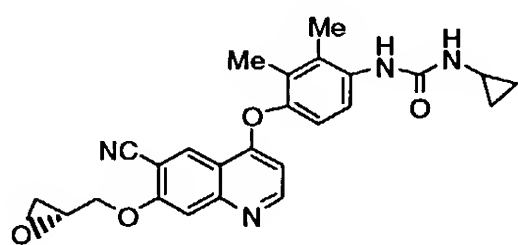
製造例 7 2 0 - 1



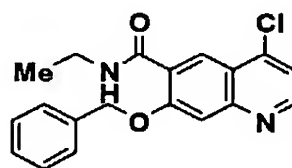
製造例 7 2 0 - 2



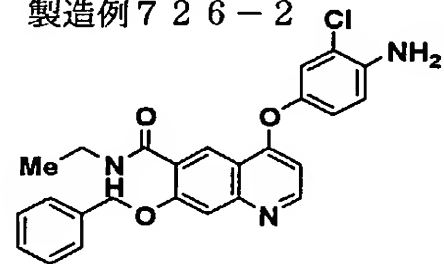
製造例 7 2 3 - 1



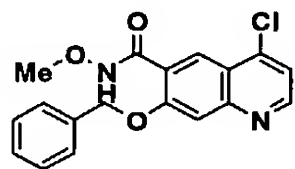
製造例 7 2 6 - 1



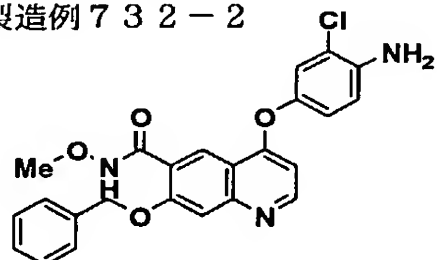
製造例 7 2 6 - 2



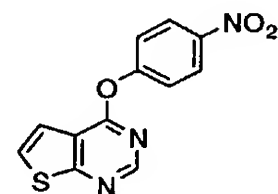
製造例 7 3 2 - 1



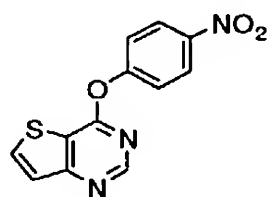
製造例 7 3 2 - 2



製造例 7 3 7 - 1



製造例 7 3 9 - 1



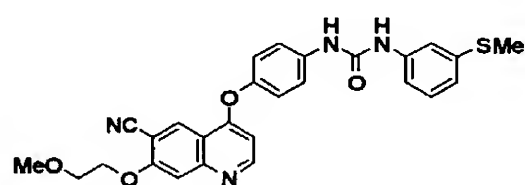
【表 20】

实施例 1	实施例 2	实施例 3
实施例 4-A	实施例 4-B	实施例 5-A
实施例 5-B	实施例 6-A	实施例 6-B
实施例 7	实施例 8	实施例 9
实施例 10	实施例 11	实施例 12
实施例 13	实施例 14	实施例 15
实施例 16	实施例 17	实施例 18
实施例 19	实施例 20	实施例 21

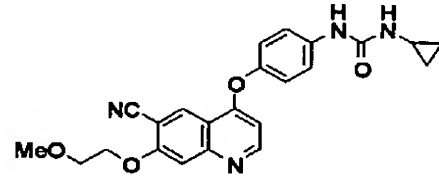


【表 2 1】

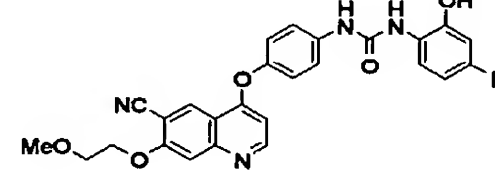
实施例 2 2



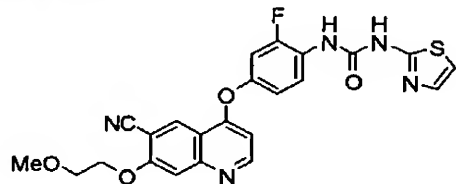
实施例 2 3



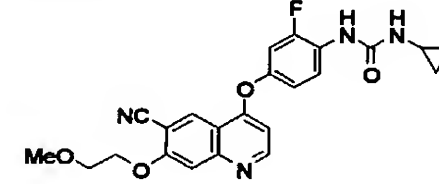
实施例 2 4



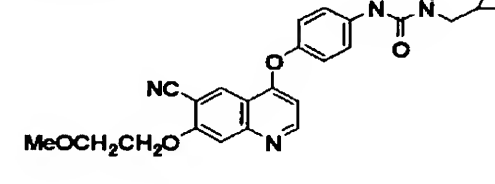
实施例 2 5



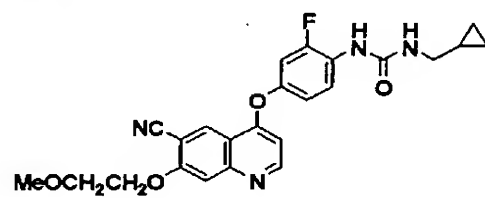
实施例 2 6



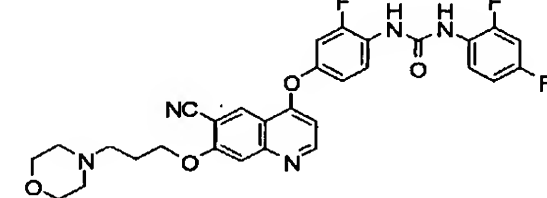
实施例 2 7



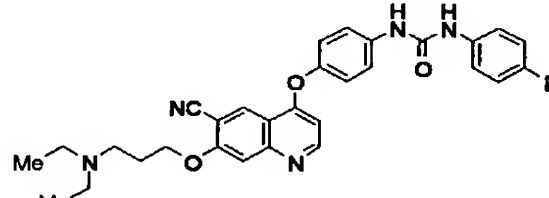
实施例 2 8



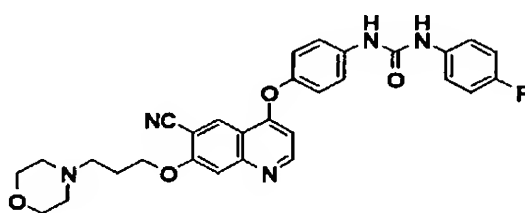
实施例 2 9



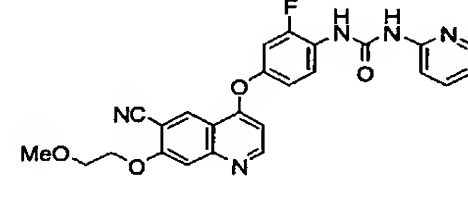
实施例 3 0



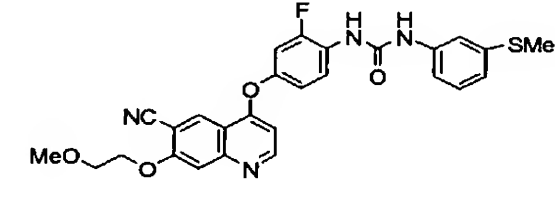
实施例 3 1



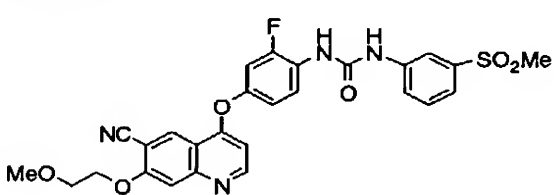
实施例 3 2



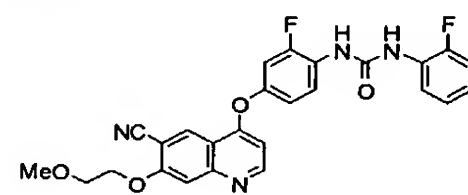
实施例 3 3



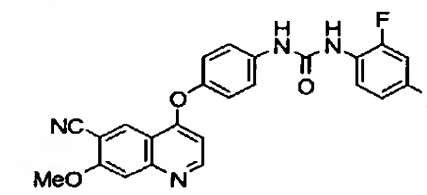
实施例 3 4



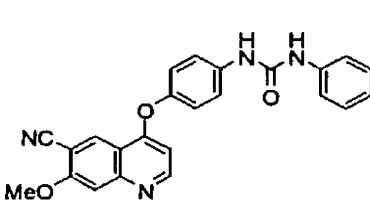
实施例 3 5



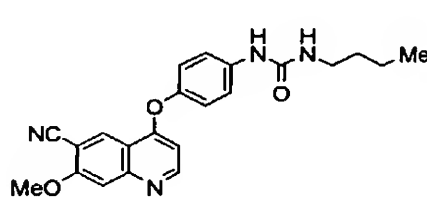
实施例 3 6



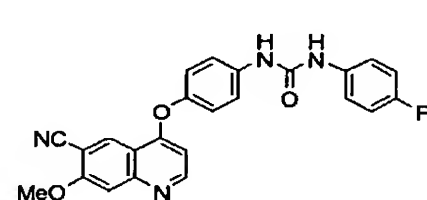
实施例 3 7



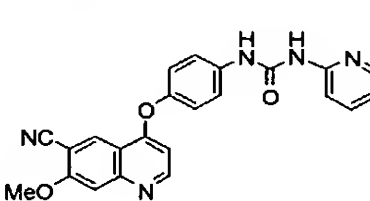
实施例 3 8



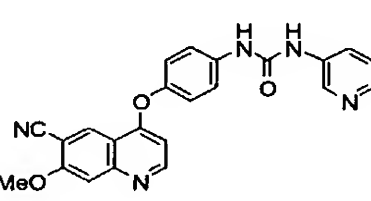
实施例 3 9



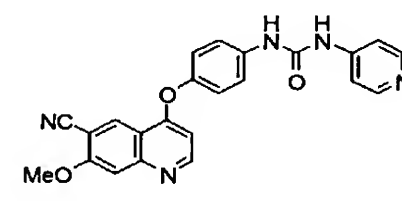
实施例 4 0



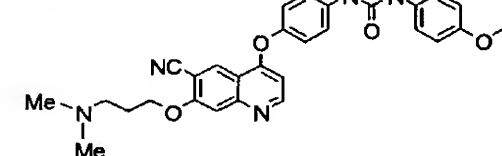
实施例 4 1



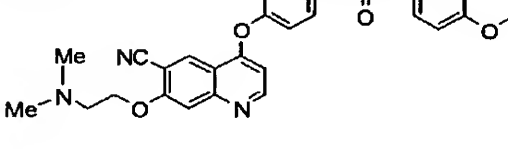
实施例 4 2



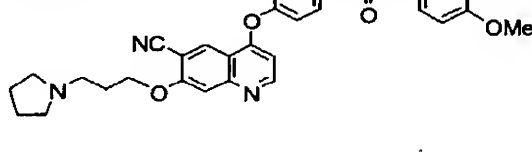
实施例 4 3



实施例 4 4

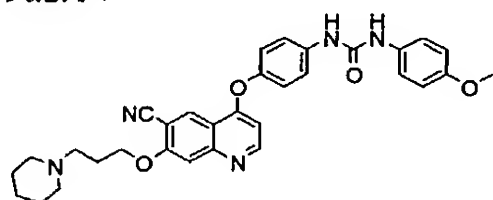


实施例 4 5

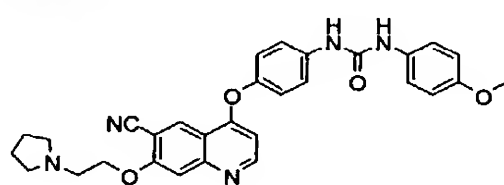


【表 2 2】

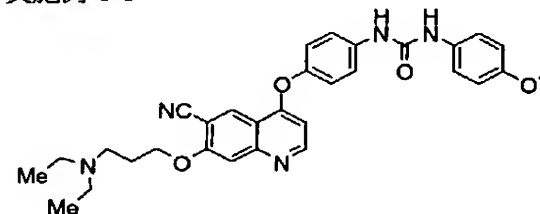
实施例 4 6



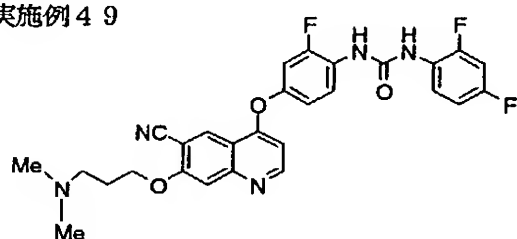
实施例 4 7



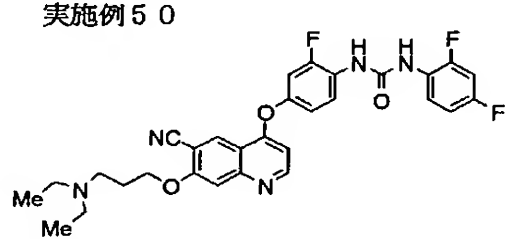
实施例 4 8



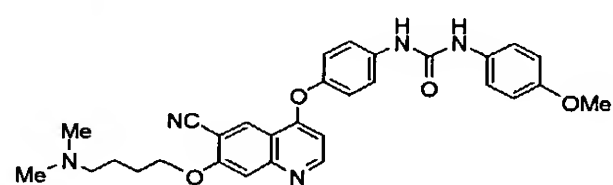
实施例 4 9



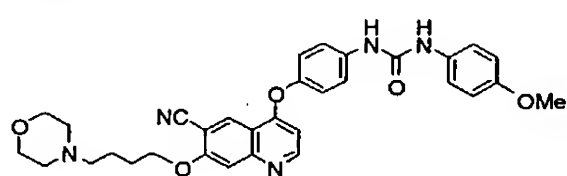
实施例 5 0



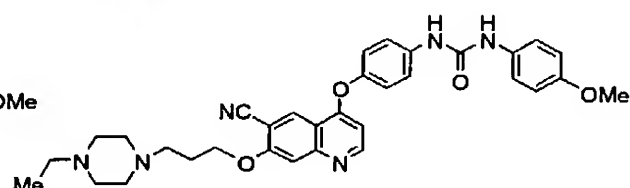
实施例 5 1



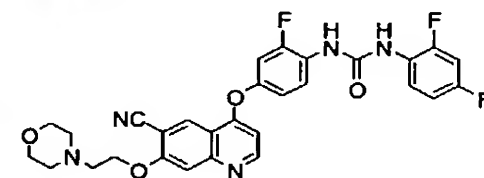
实施例 5 2



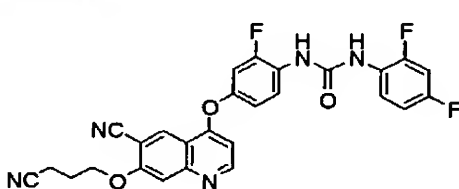
实施例 5 3



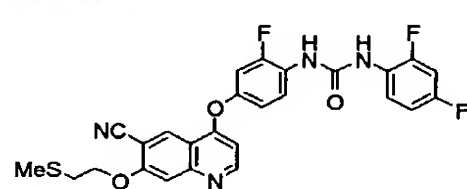
实施例 5 4



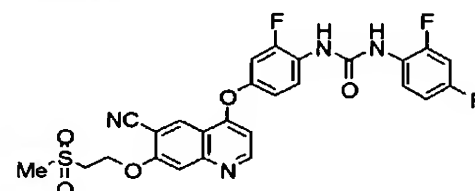
实施例 5 5



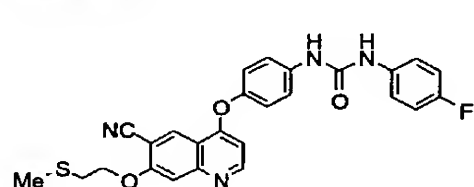
实施例 5 6



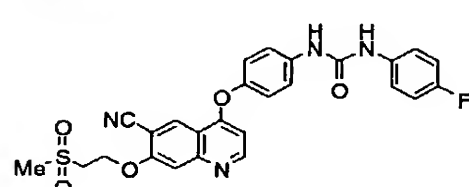
实施例 5 7



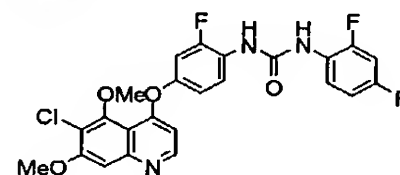
实施例 5 8



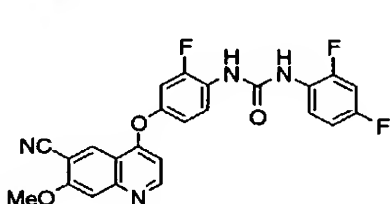
实施例 5 9



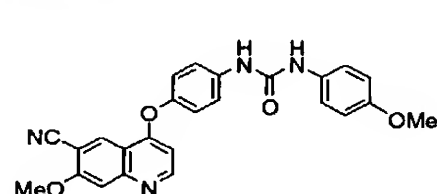
实施例 6 0



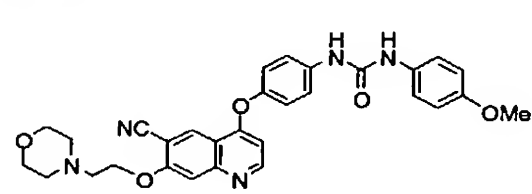
实施例 6 1



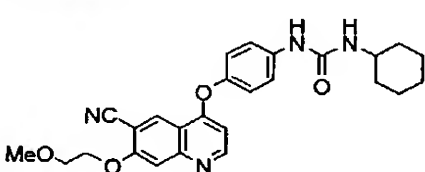
实施例 6 2



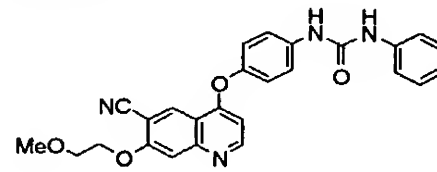
实施例 6 3



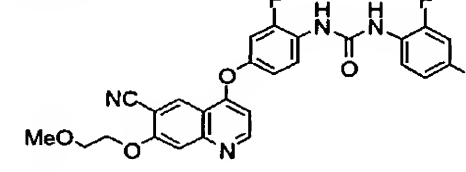
实施例 6 4



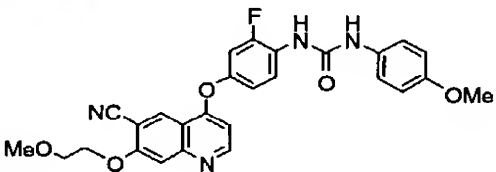
实施例 6 5



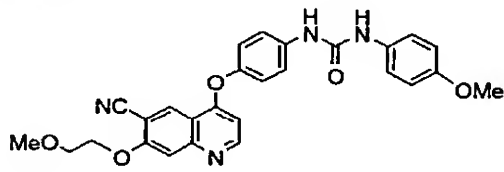
实施例 6 6



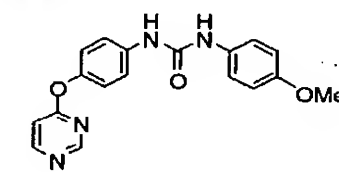
实施例 6 7



实施例 6 8

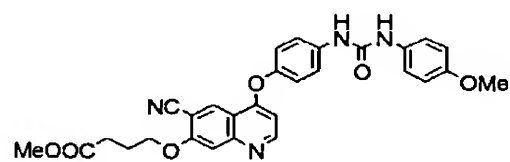


实施例 6 9

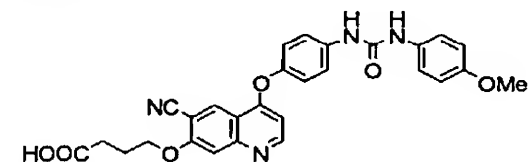


【表 2 3】

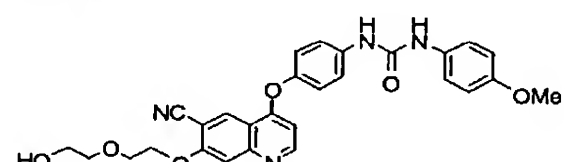
实施例 7 0



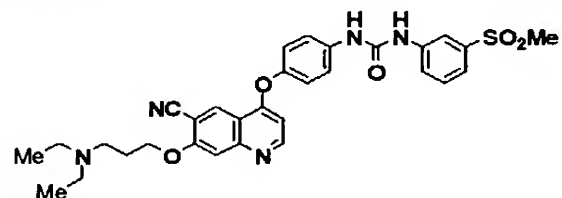
实施例 7 1



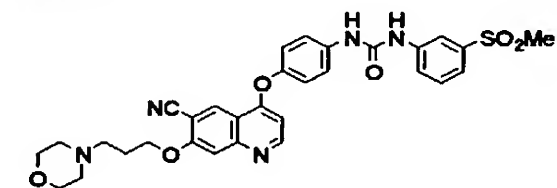
实施例 7 2



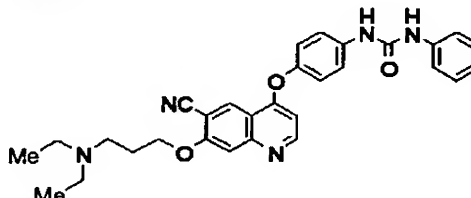
实施例 7 3



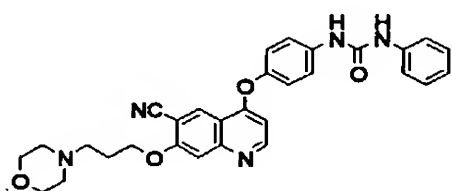
实施例 7 4



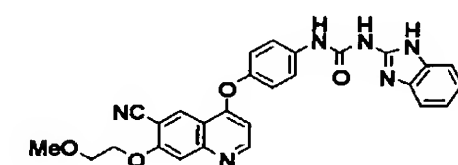
实施例 7 5



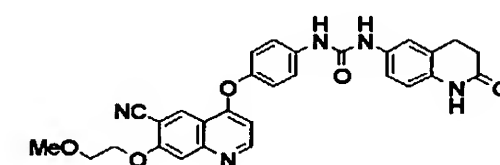
实施例 7 6



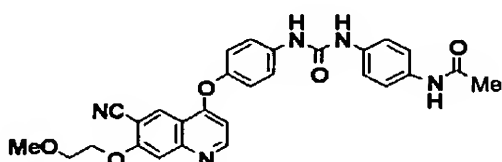
实施例 7 7



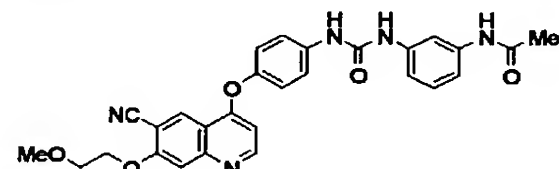
实施例 7 8



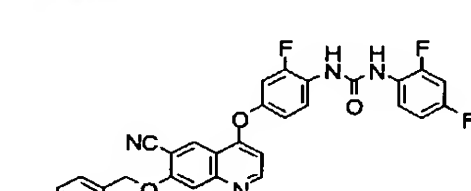
实施例 7 9



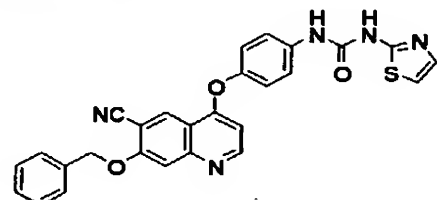
实施例 8 0



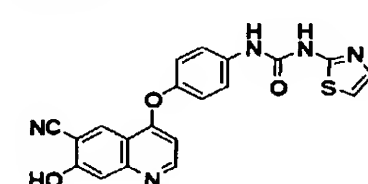
实施例 8 1



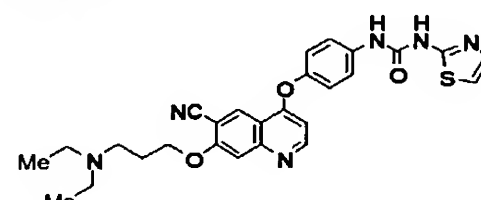
实施例 8 2



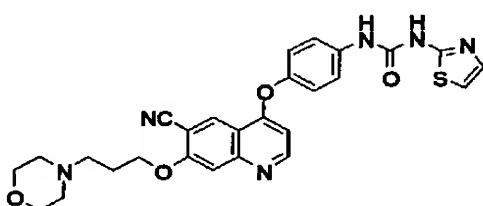
实施例 8 3



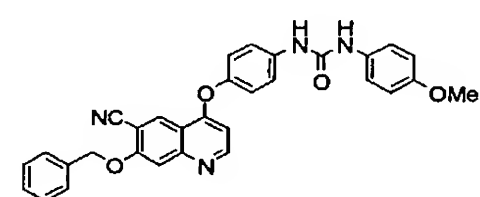
实施例 8 4



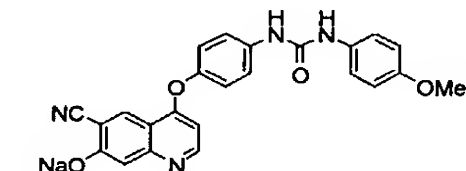
实施例 8 5



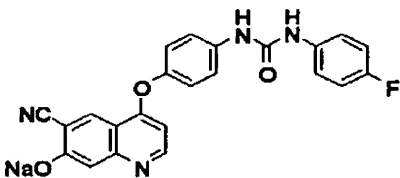
实施例 8 6



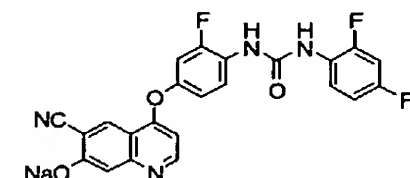
实施例 8 7



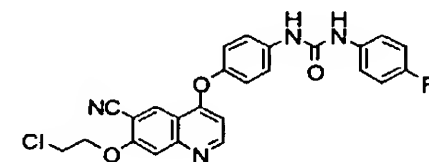
实施例 8 8



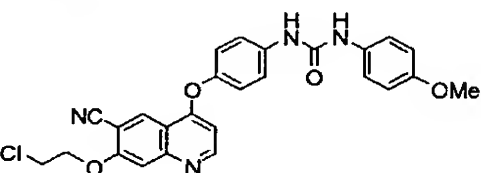
实施例 8 9



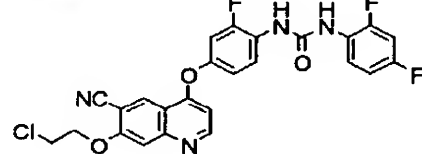
实施例 9 0



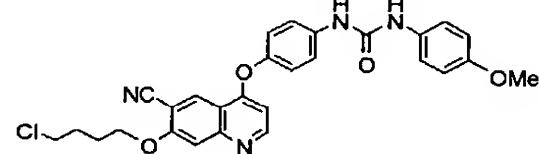
实施例 9 1



实施例 9 2

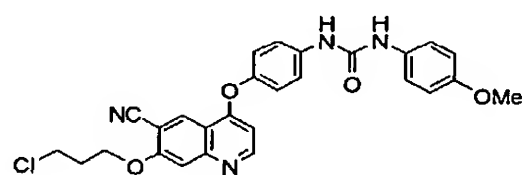


实施例 9 3

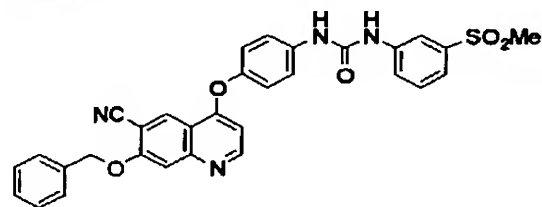


【表 2 4】

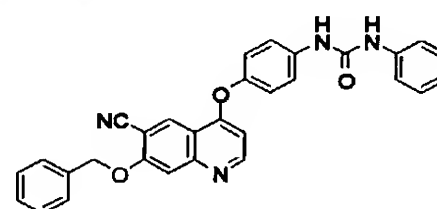
实施例 9 4



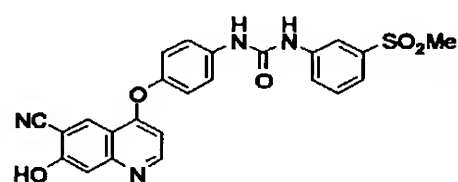
实施例 9 5



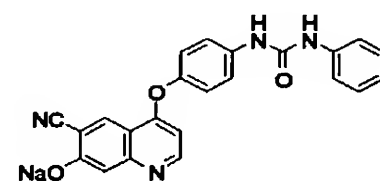
实施例 9 6



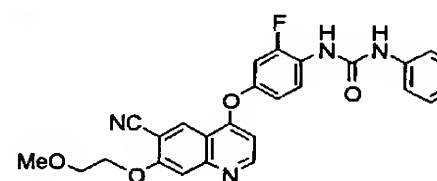
实施例 9 7



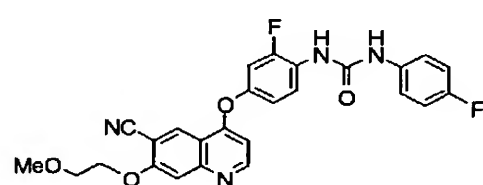
实施例 9 8



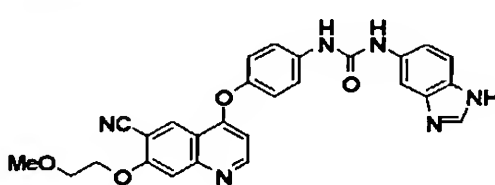
实施例 9 9



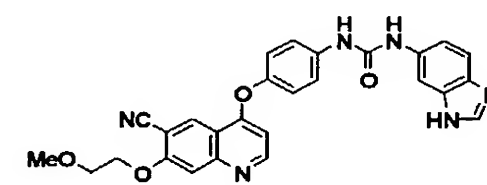
实施例 1 0 0



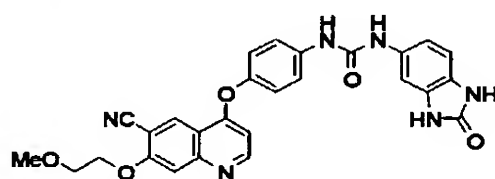
实施例 1 0 1 - B



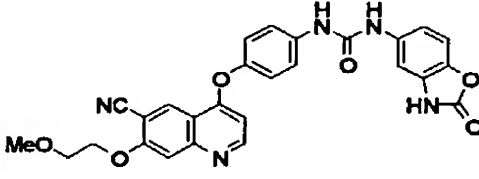
实施例 1 0 1 - A



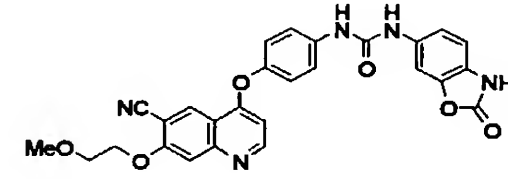
实施例 1 0 2



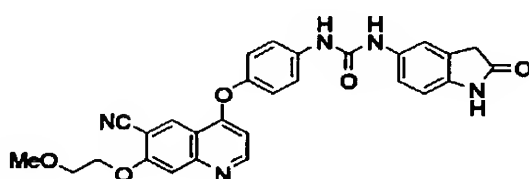
实施例 1 0 3



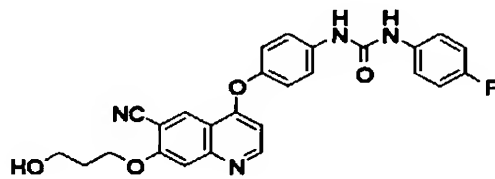
实施例 1 0 4



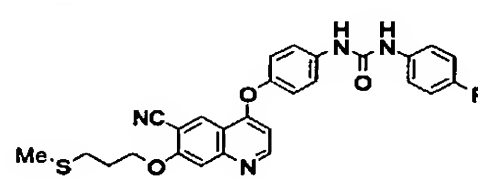
实施例 1 0 5



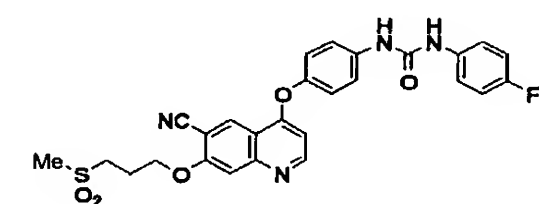
实施例 1 0 6



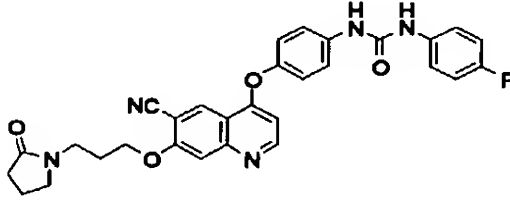
实施例 1 0 7



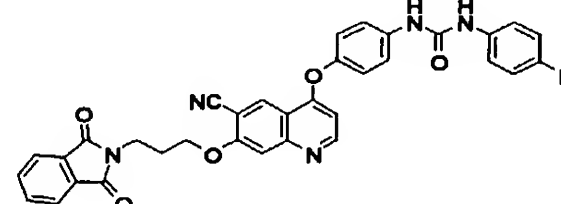
实施例 1 0 8



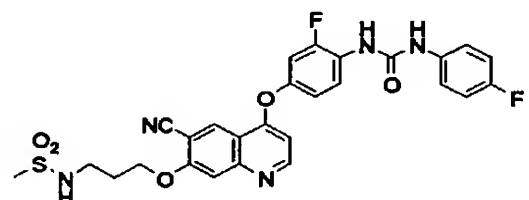
实施例 1 0 9



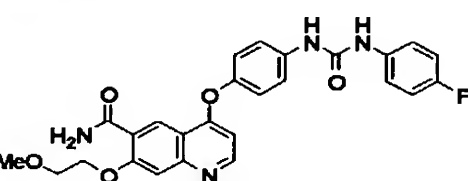
实施例 1 1 0



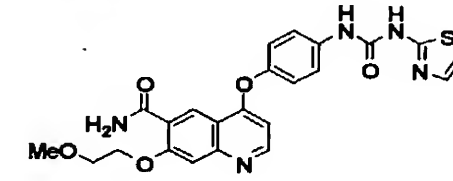
实施例 1 1 1



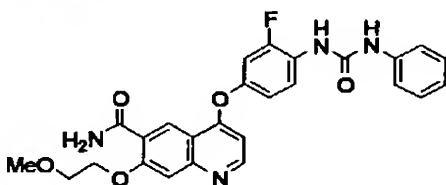
实施例 1 1 2



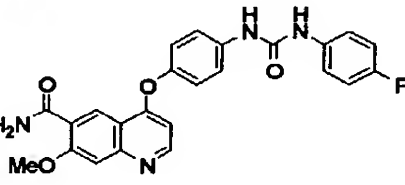
实施例 1 1 3



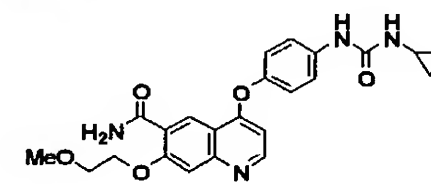
实施例 1 1 4



实施例 1 1 5

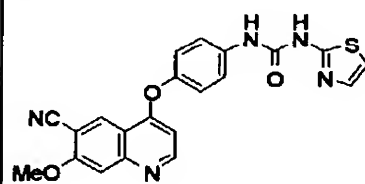


实施例 1 1 6

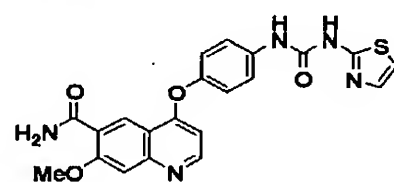


【表 2 5】

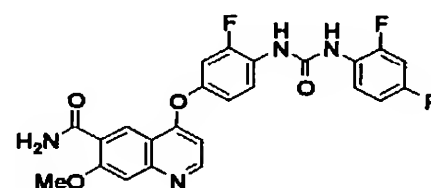
实施例 117



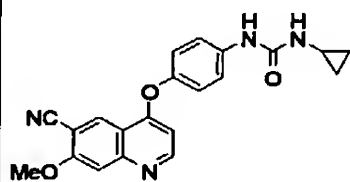
实施例 118



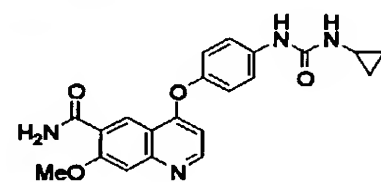
实施例 119



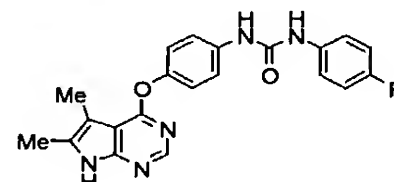
实施例 120



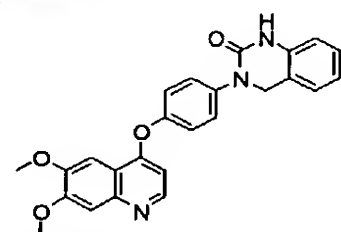
实施例 121



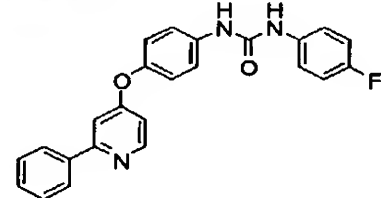
实施例 122



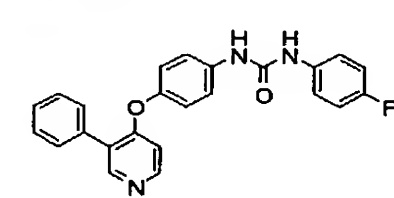
实施例 123



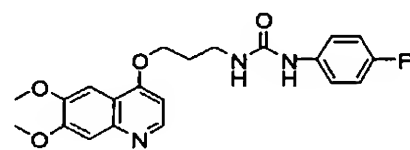
实施例 124



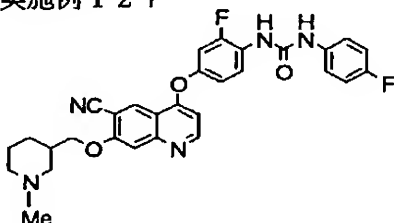
实施例 125



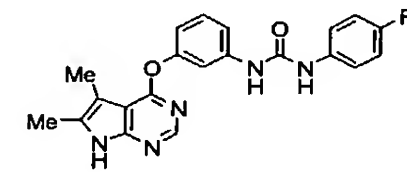
实施例 126



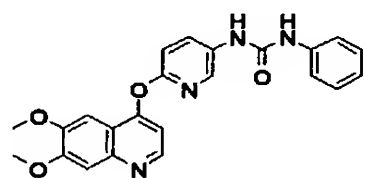
实施例 127



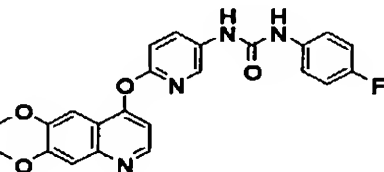
实施例 128



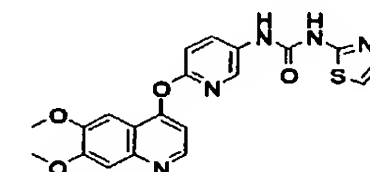
实施例 129



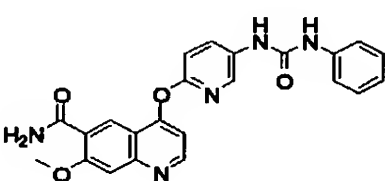
实施例 130



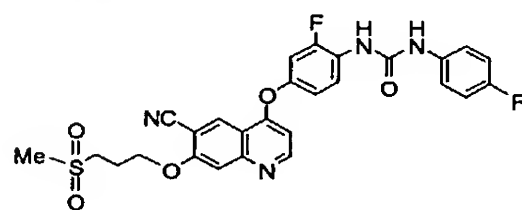
实施例 131



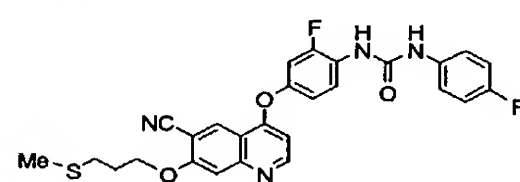
实施例 132



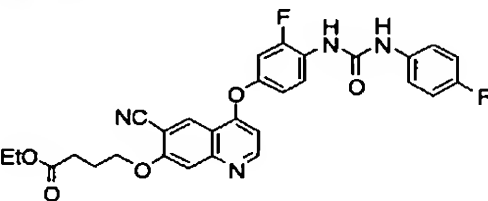
实施例 133



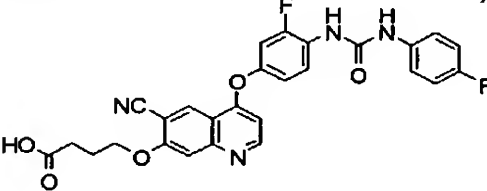
实施例 134



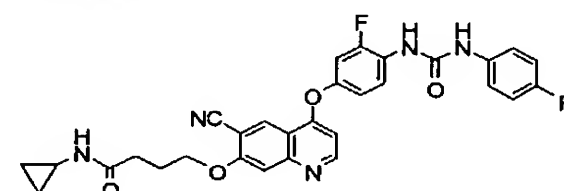
实施例 135



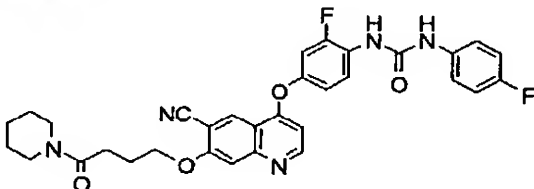
实施例 136



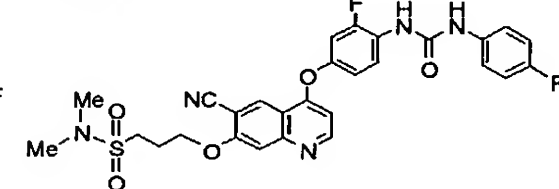
实施例 137



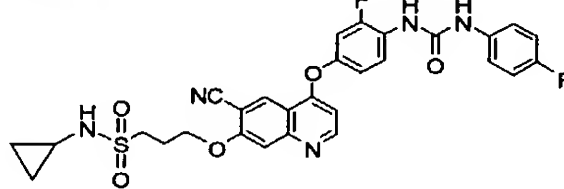
实施例 138



实施例 139



实施例 140

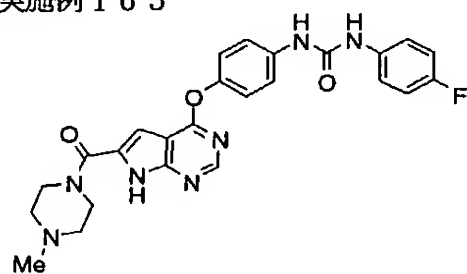


【表 2 6】

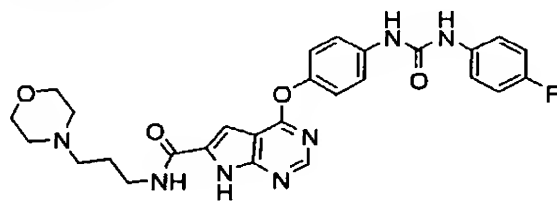
实施例 1 4 1 	实施例 1 4 2 	实施例 1 4 3 
实施例 1 4 4 	实施例 1 4 5 	实施例 1 4 6 
实施例 1 4 7 	实施例 1 4 8 	实施例 1 4 9 
实施例 1 5 0 	实施例 1 5 1 	实施例 1 5 2 
实施例 1 5 3 	实施例 1 5 4 	实施例 1 5 5 
实施例 1 5 6 	实施例 1 5 7 	实施例 1 5 8 
实施例 1 5 9 	实施例 1 6 0 	实施例 1 6 1 
实施例 1 6 2 	实施例 1 6 3 	实施例 1 6 4 

【表 27】

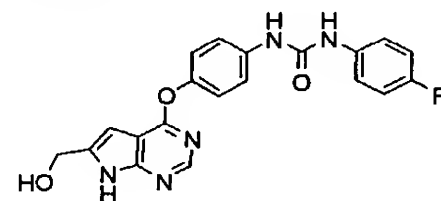
实施例 165



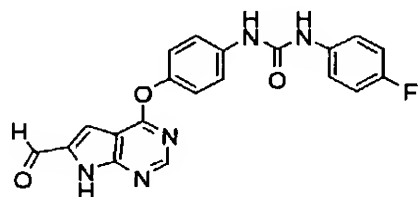
实施例 166



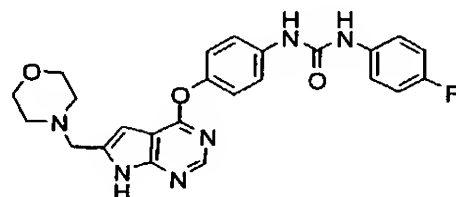
实施例 167



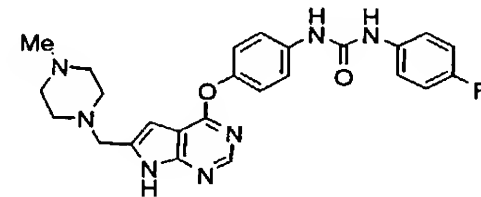
实施例 168



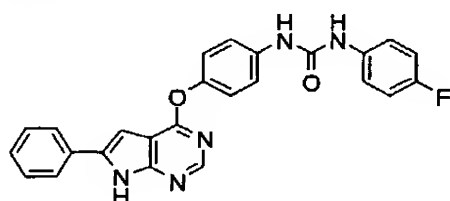
实施例 169



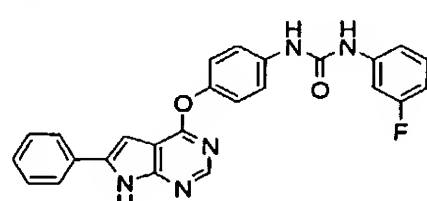
实施例 170



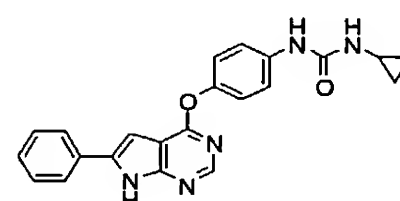
实施例 171



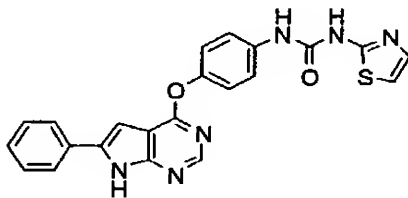
实施例 172



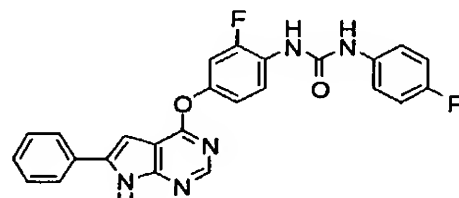
实施例 173



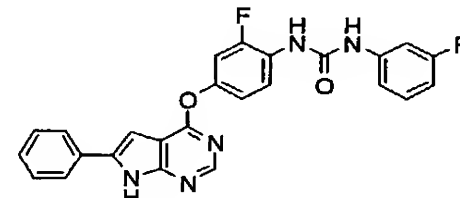
实施例 174



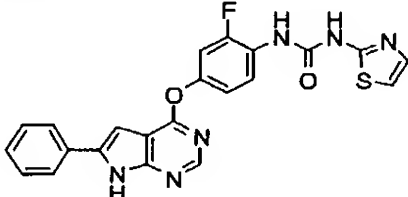
实施例 175



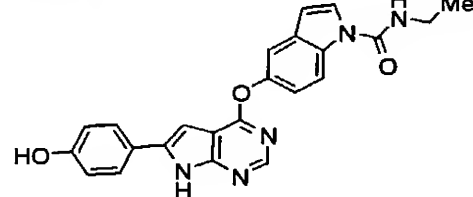
实施例 176



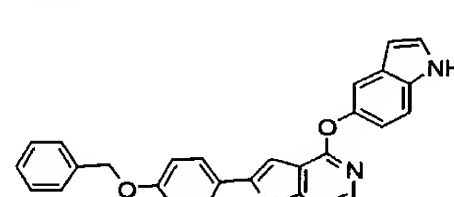
实施例 177



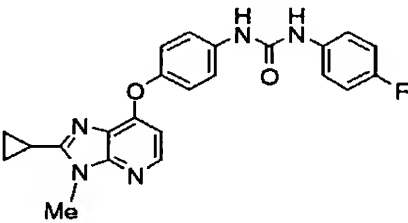
实施例 178



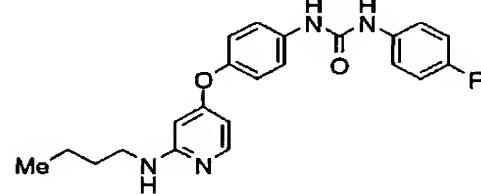
实施例 179



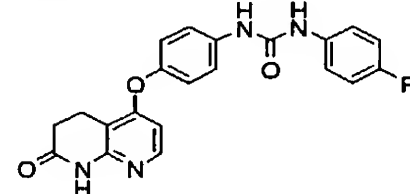
实施例 180



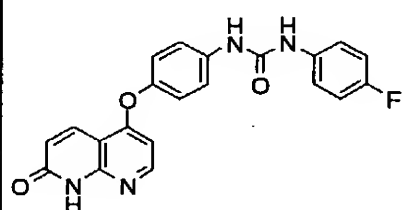
实施例 181



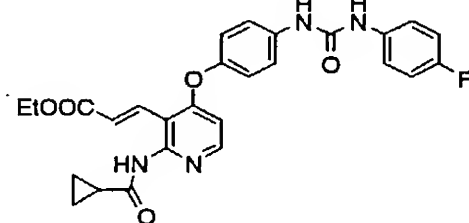
实施例 182



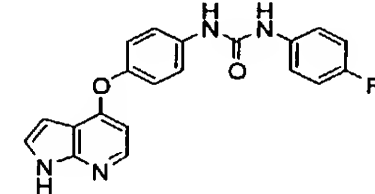
实施例 183



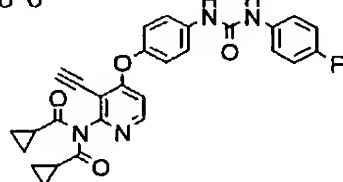
实施例 184



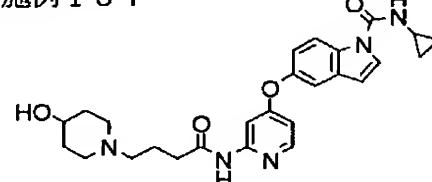
实施例 185



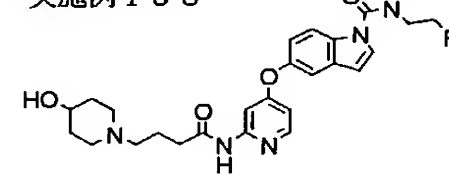
实施例 186



实施例 187

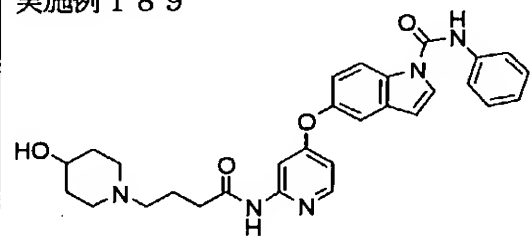


实施例 188

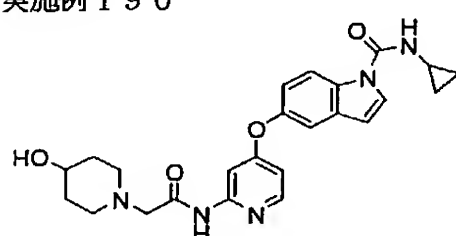


【表 28】

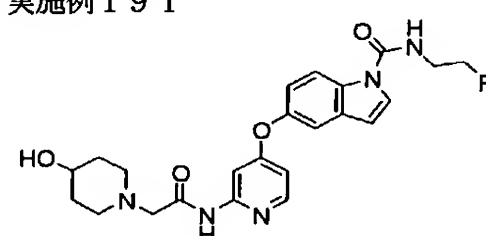
实施例 189



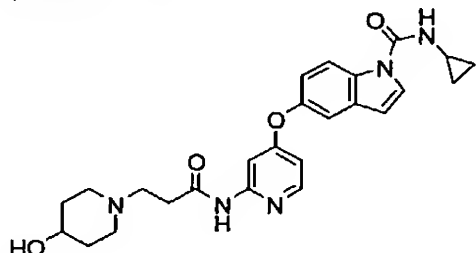
实施例 190



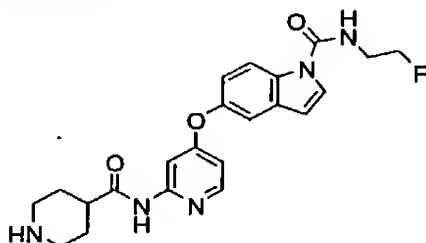
实施例 191



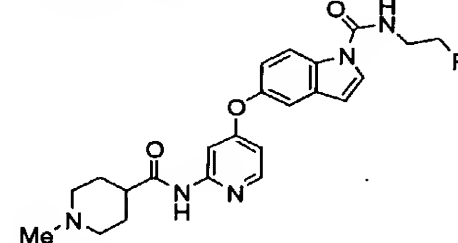
实施例 192



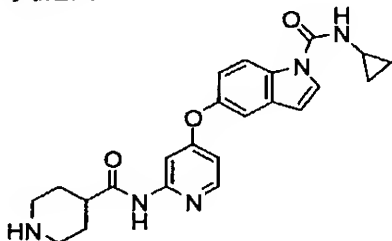
实施例 193



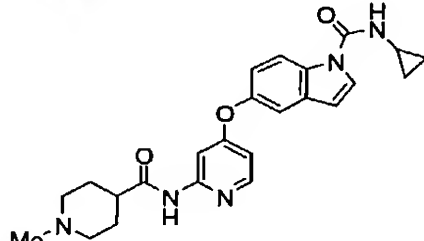
实施例 194



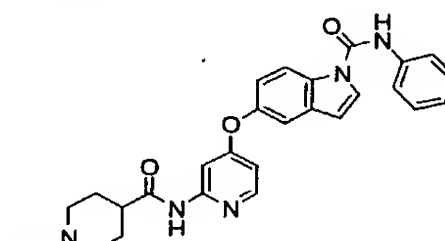
实施例 195



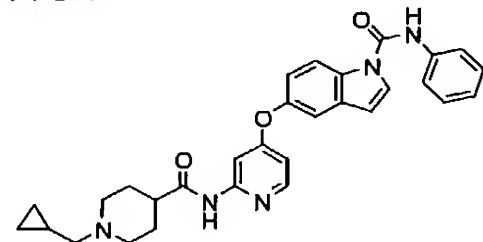
实施例 196



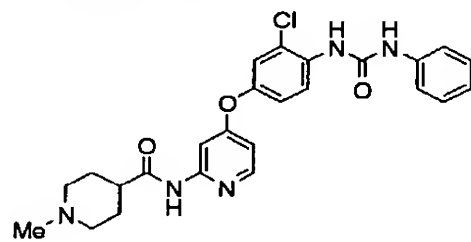
实施例 197



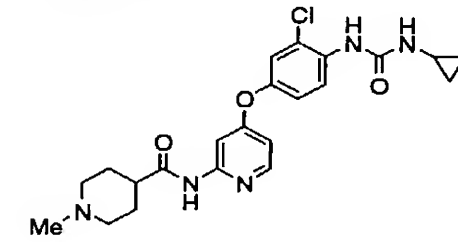
实施例 198



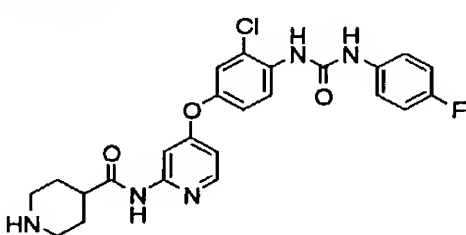
实施例 199



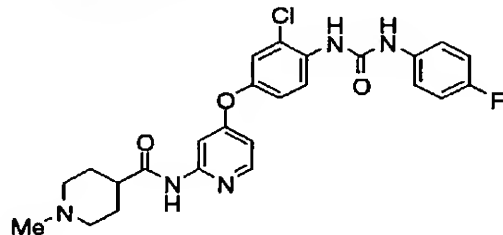
实施例 200



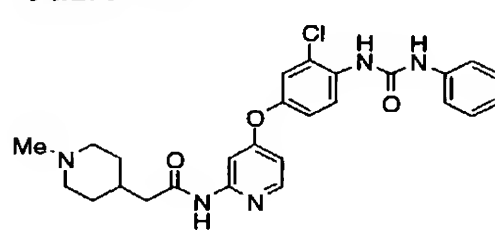
实施例 201



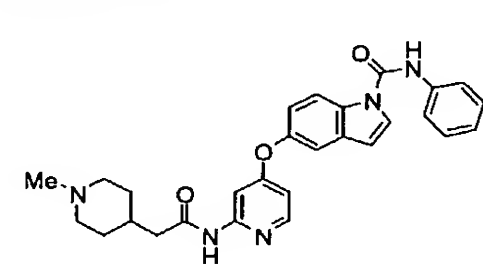
实施例 202



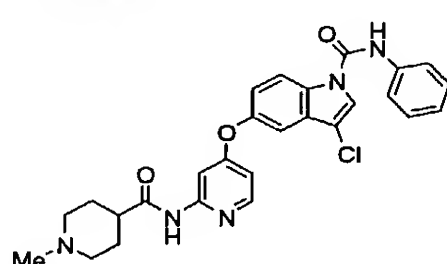
实施例 203



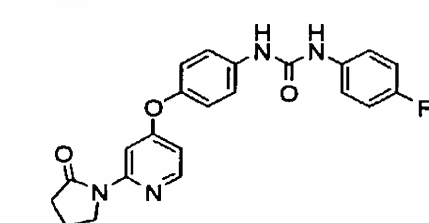
实施例 204



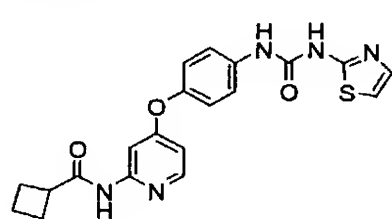
实施例 205



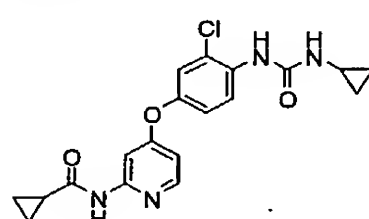
实施例 206



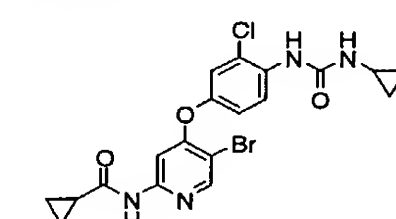
实施例 207



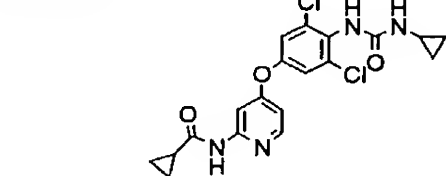
实施例 208



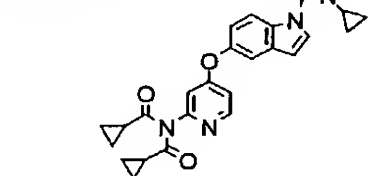
实施例 209



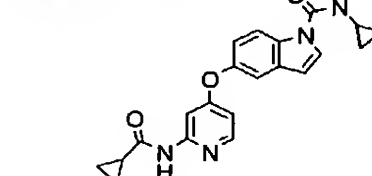
实施例 210



实施例 211

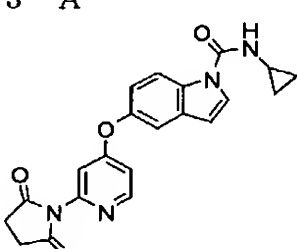
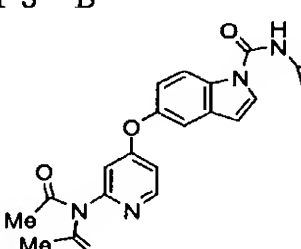
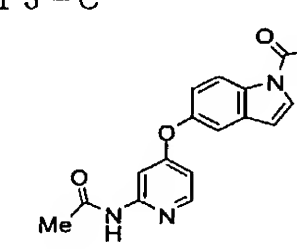
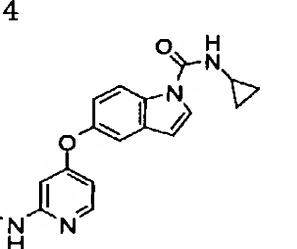
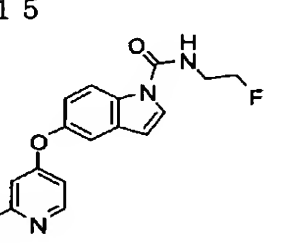
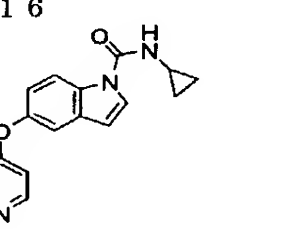
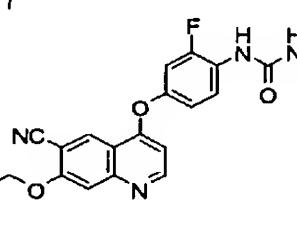
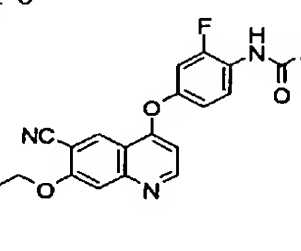
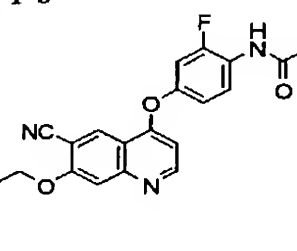
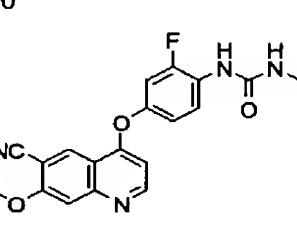
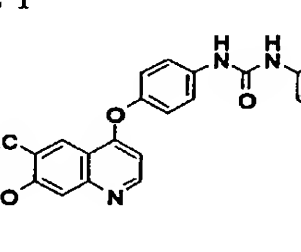
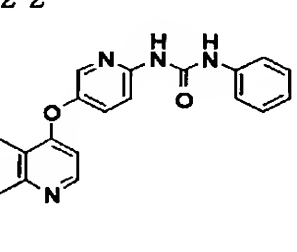
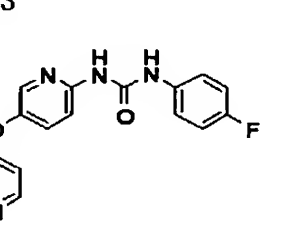
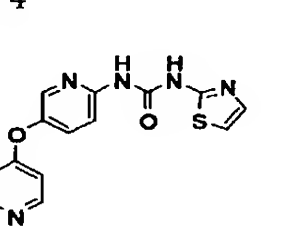
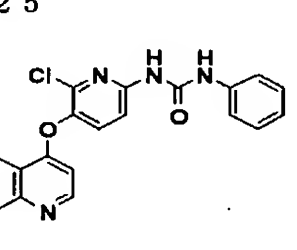
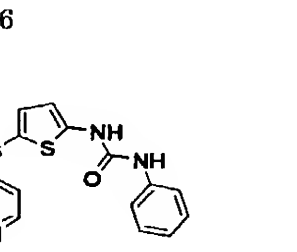
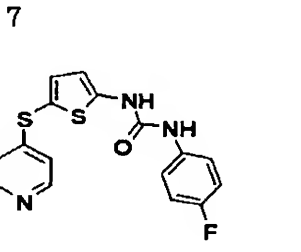
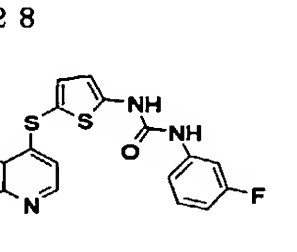
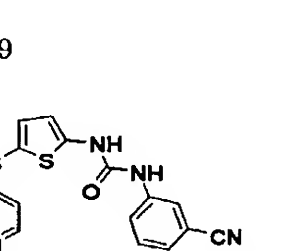
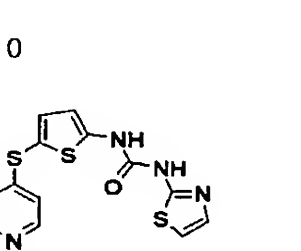
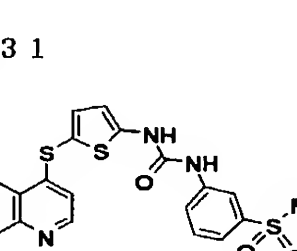
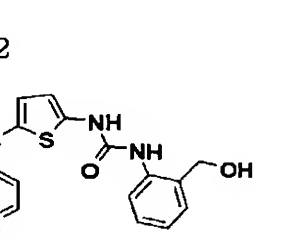
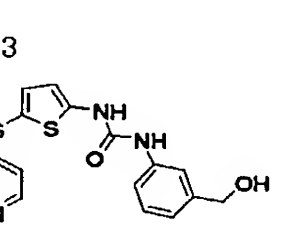
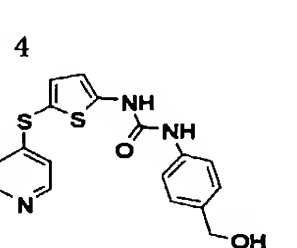


实施例 212



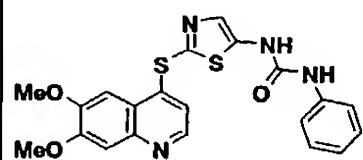


【表 2 9】

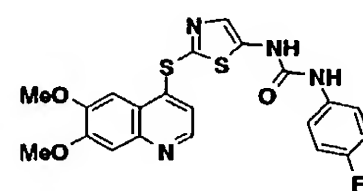
<p>实施例 2 1 3-A</p> 	<p>实施例 2 1 3-B</p> 	<p>实施例 2 1 3-C</p> 
<p>实施例 2 1 4</p> 	<p>实施例 2 1 5</p> 	<p>实施例 2 1 6</p> 
<p>实施例 2 1 7</p> 	<p>实施例 2 1 8</p> 	<p>实施例 2 1 9</p> 
<p>实施例 2 2 0</p> 	<p>实施例 2 2 1</p> 	<p>实施例 2 2 2</p> 
<p>实施例 2 2 3</p> 	<p>实施例 2 2 4</p> 	<p>实施例 2 2 5</p> 
<p>实施例 2 2 6</p> 	<p>实施例 2 2 7</p> 	<p>实施例 2 2 8</p> 
<p>实施例 2 2 9</p> 	<p>实施例 2 3 0</p> 	<p>实施例 2 3 1</p> 
<p>实施例 2 3 2</p> 	<p>实施例 2 3 3</p> 	<p>实施例 2 3 4</p> 

【表 3 0】

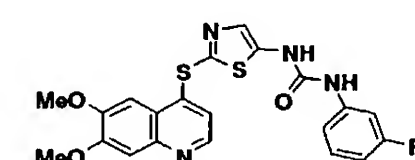
实施例 2 3 5



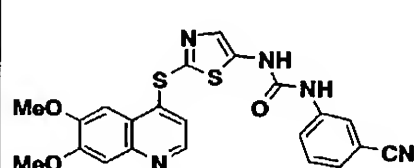
实施例 2 3 6



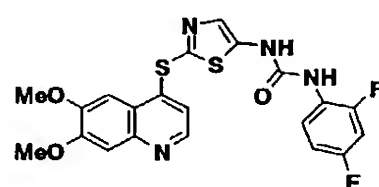
实施例 2 3 7



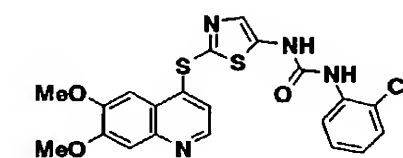
实施例 2 3 8



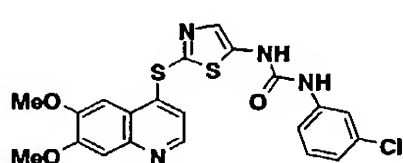
实施例 2 3 9



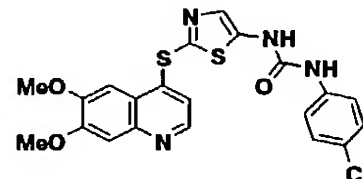
实施例 2 4 0



实施例 2 4 1



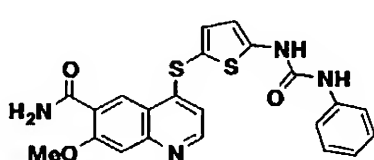
实施例 2 4 2



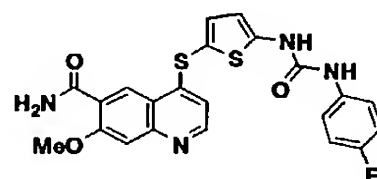
实施例 2 4 3



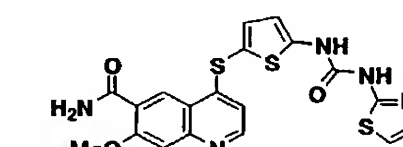
实施例 2 4 4



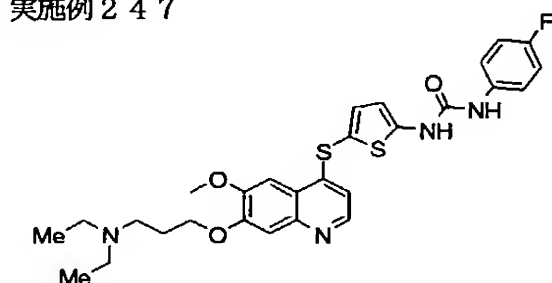
实施例 2 4 5



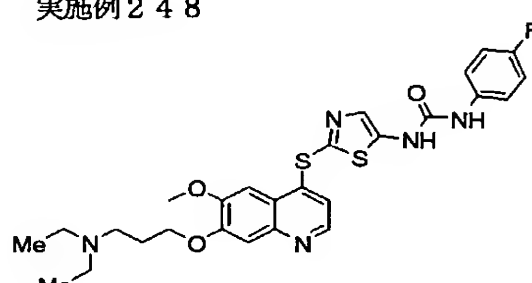
实施例 2 4 6



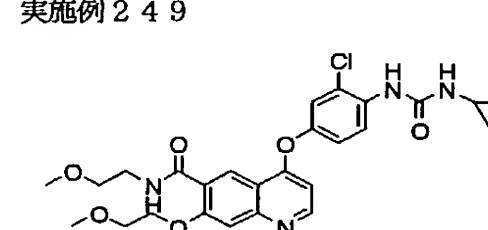
实施例 2 4 7



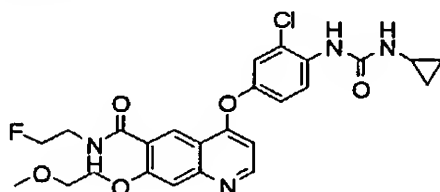
实施例 2 4 8



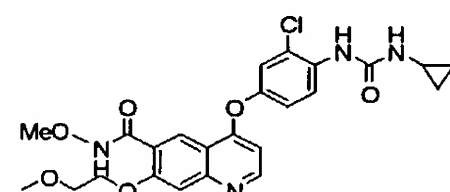
实施例 2 4 9



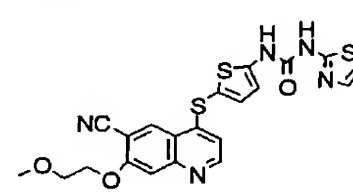
实施例 2 5 0



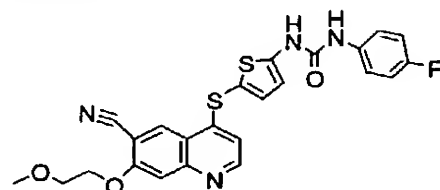
实施例 2 5 1



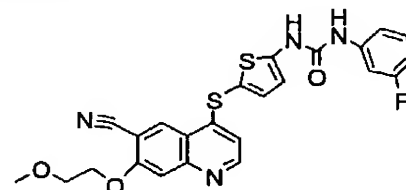
实施例 2 5 2



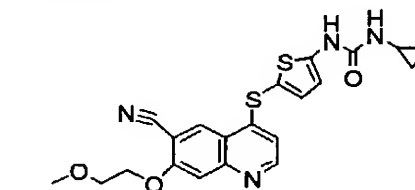
实施例 2 5 3



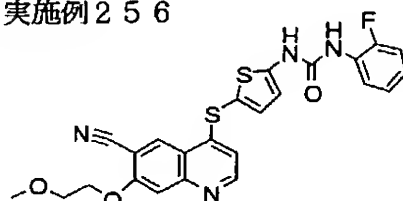
实施例 2 5 4



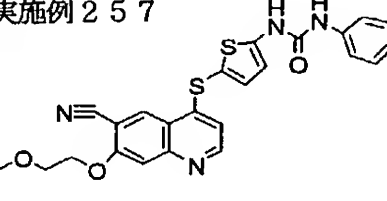
实施例 2 5 5



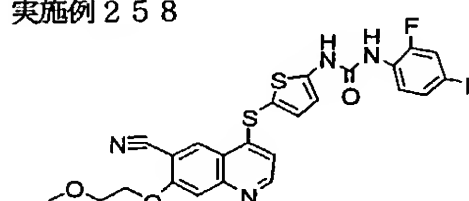
实施例 2 5 6



实施例 2 5 7

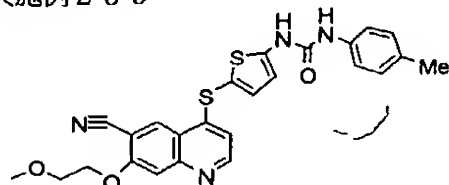


实施例 2 5 8

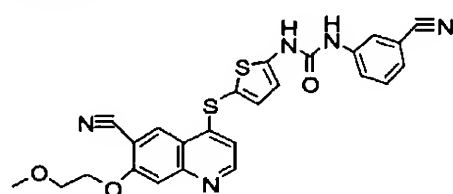


【表 3 1】

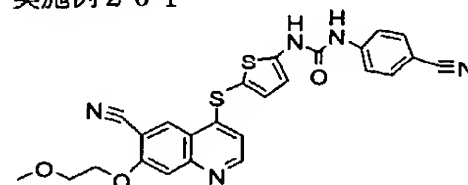
实施例 2 5 9



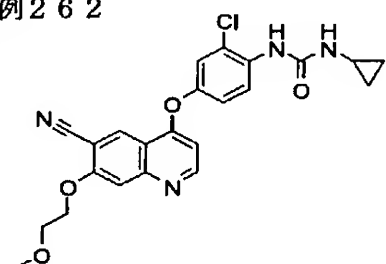
实施例 2 6 0



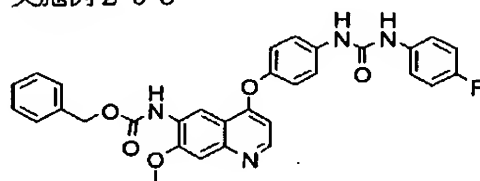
实施例 2 6 1



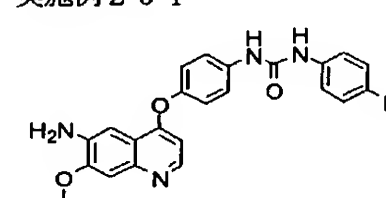
实施例 2 6 2



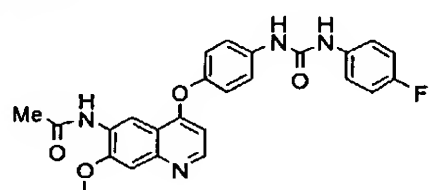
实施例 2 6 3



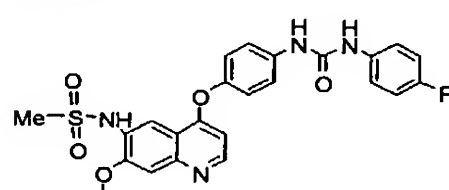
实施例 2 6 4



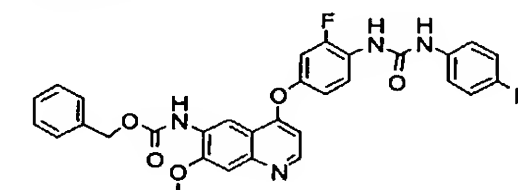
实施例 2 6 5



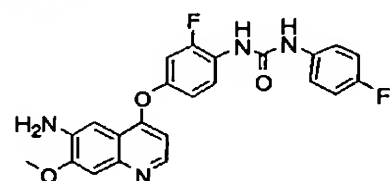
实施例 2 6 6



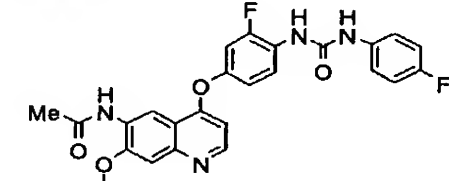
实施例 2 6 7



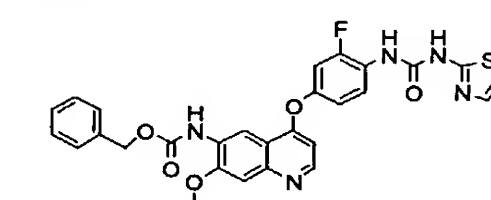
实施例 2 6 8



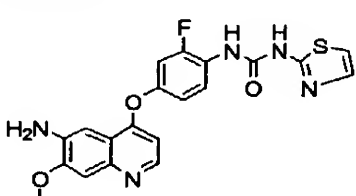
实施例 2 6 9



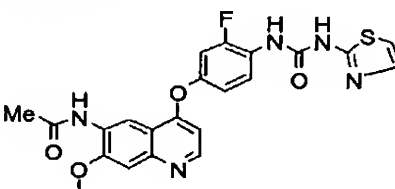
实施例 2 7 0



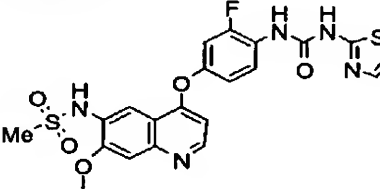
实施例 2 7 1



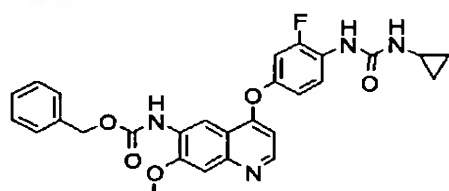
实施例 2 7 2



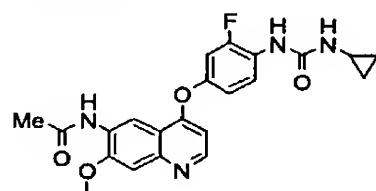
实施例 2 7 3



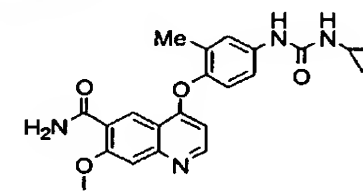
实施例 2 7 4



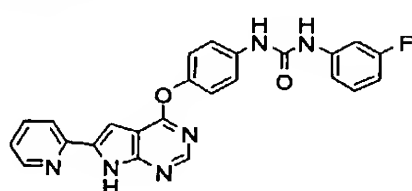
实施例 2 7 5



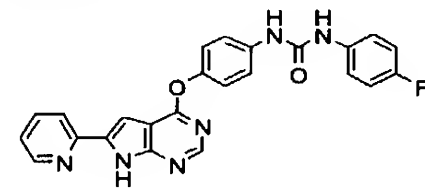
实施例 2 7 6



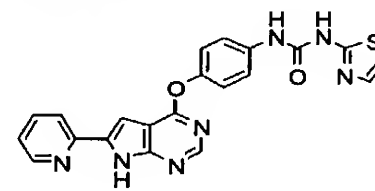
实施例 2 7 7



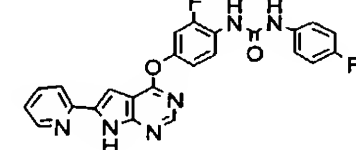
实施例 2 7 8



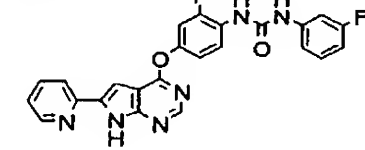
实施例 2 7 9



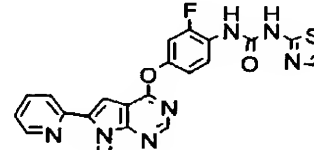
实施例 2 8 0



实施例 2 8 1

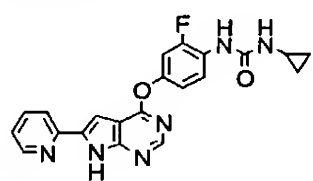


实施例 2 8 2

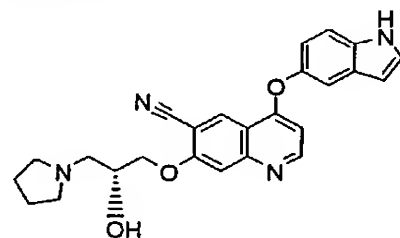


【表 3 2】

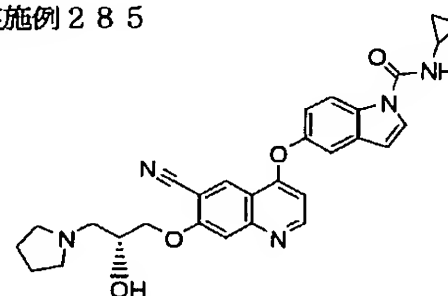
实施例 283



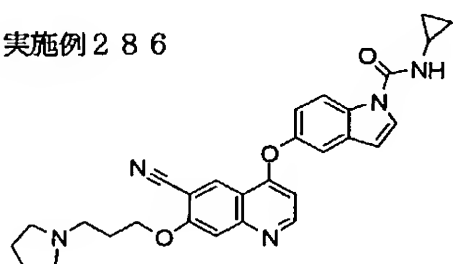
实施例 284



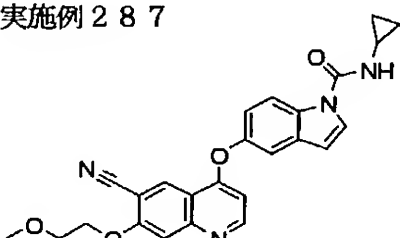
实施例 285



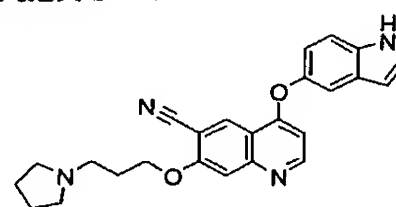
实施例 286



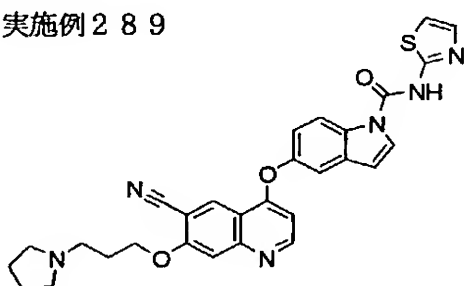
实施例 287



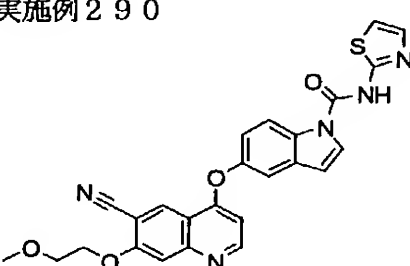
实施例 288



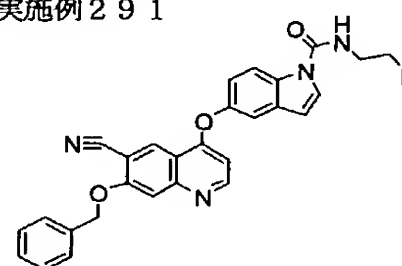
实施例 289



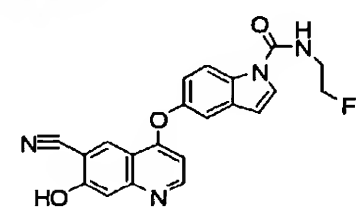
实施例 290



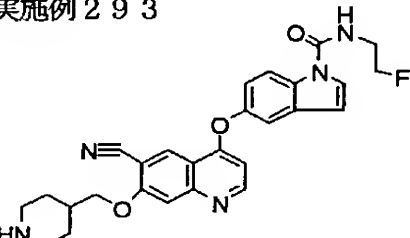
实施例 291



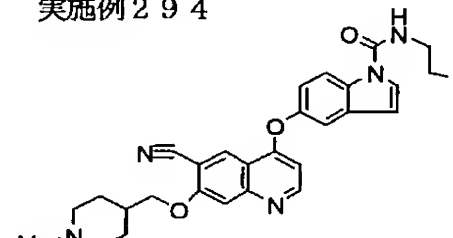
实施例 292



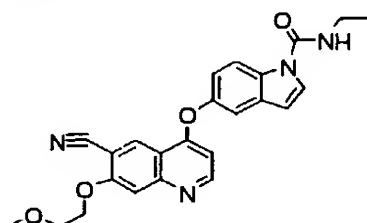
实施例 293



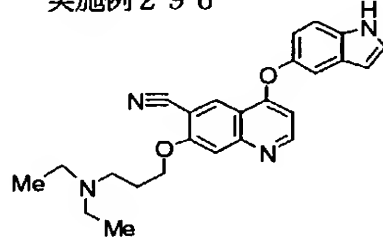
实施例 294



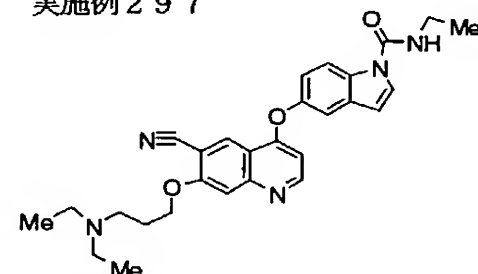
实施例 295



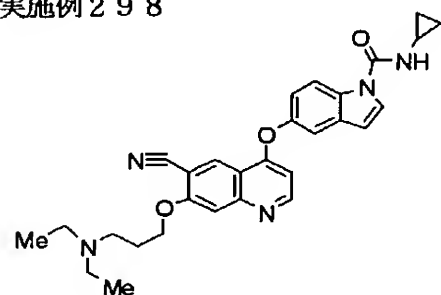
实施例 296



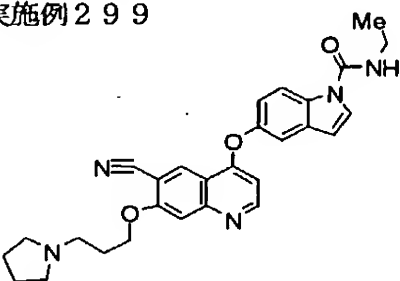
实施例 297



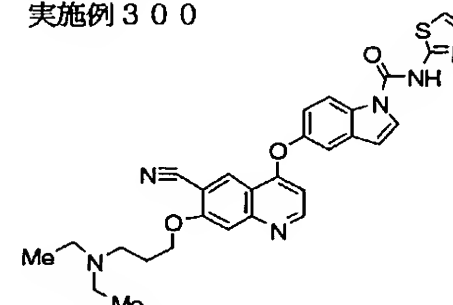
实施例 298



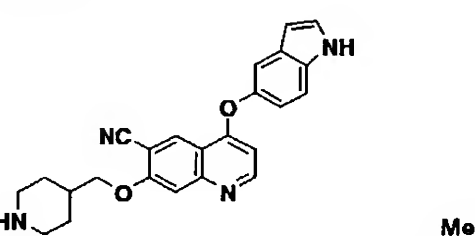
实施例 299



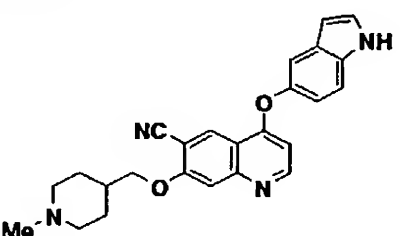
实施例 300



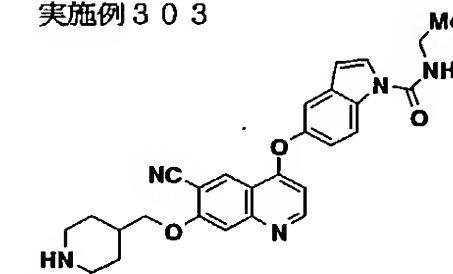
实施例 301



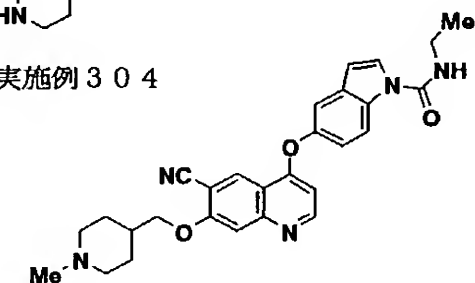
实施例 302



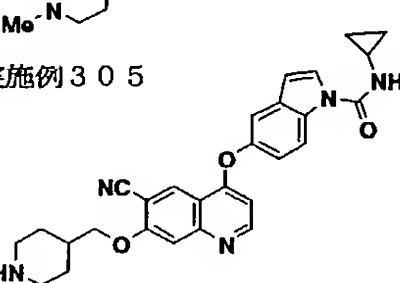
实施例 303



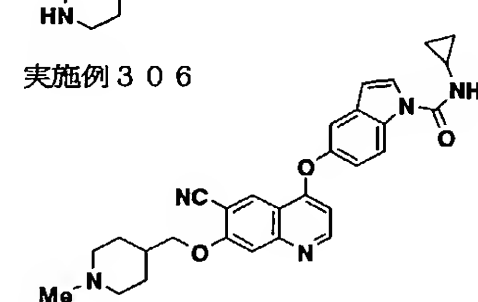
实施例 304



实施例 305

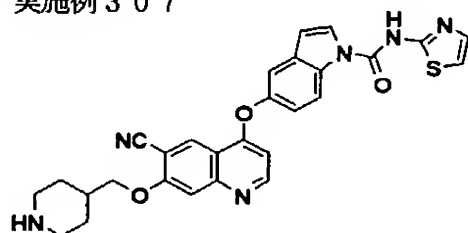


实施例 306

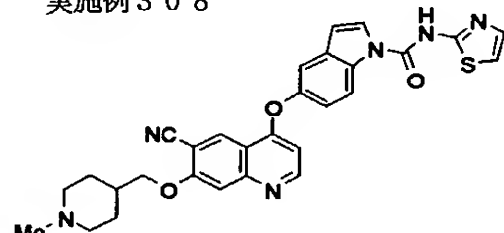


【表 3 3】

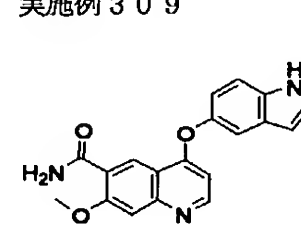
实施例 3 0 7



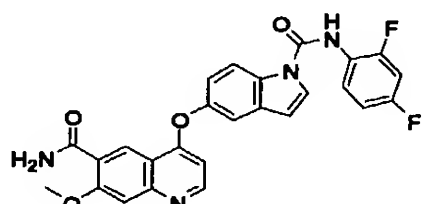
实施例 3 0 8



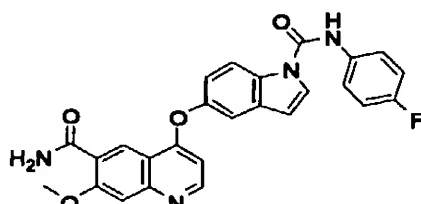
实施例 3 0 9



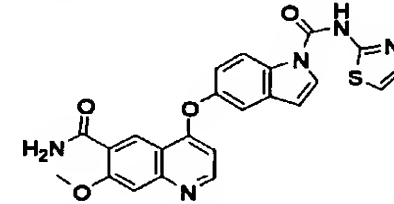
实施例 3 1 0



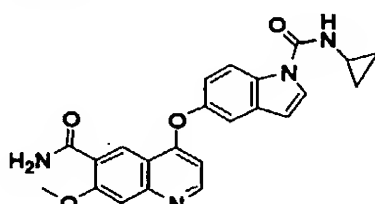
实施例 3 1 1



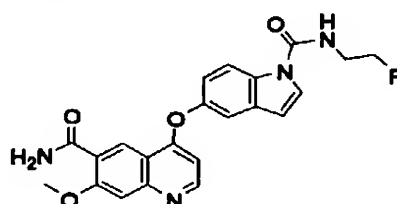
实施例 3 1 2



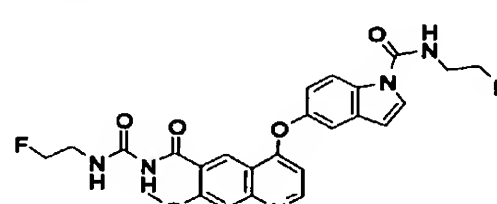
实施例 3 1 3



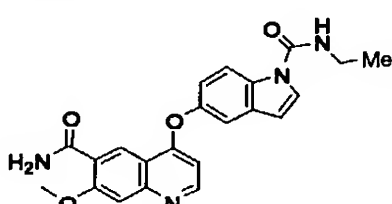
实施例 3 1 4



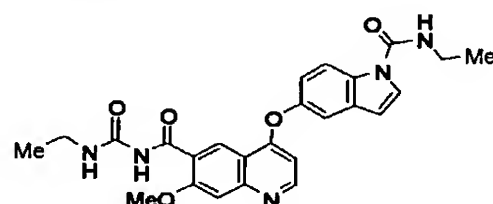
实施例 3 1 5



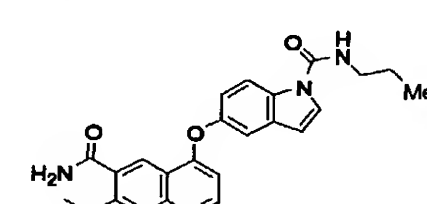
实施例 3 1 6



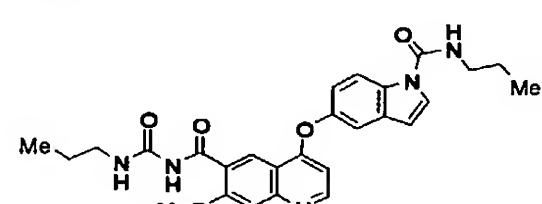
实施例 3 1 7



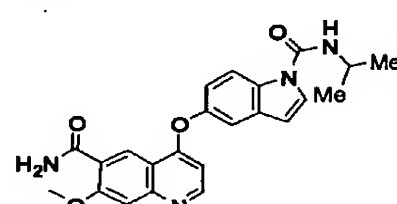
实施例 3 1 8



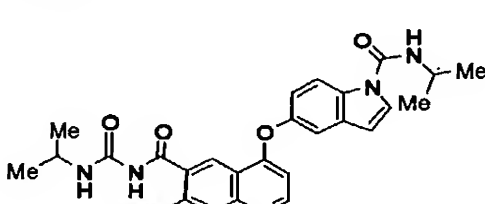
实施例 3 1 9



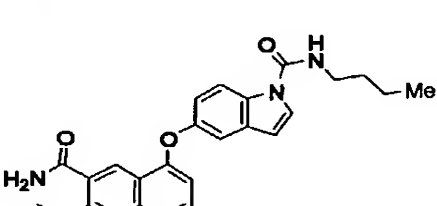
实施例 3 2 0



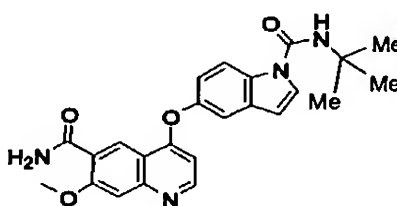
实施例 3 2 1



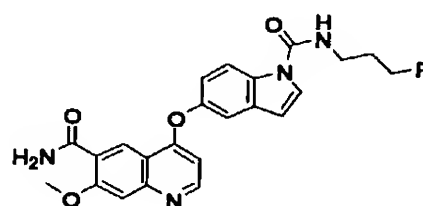
实施例 3 2 2



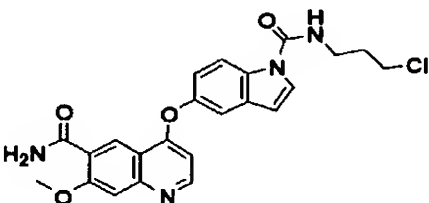
实施例 3 2 3



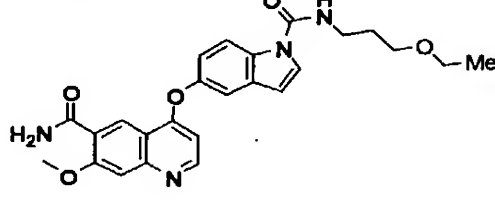
实施例 3 2 4



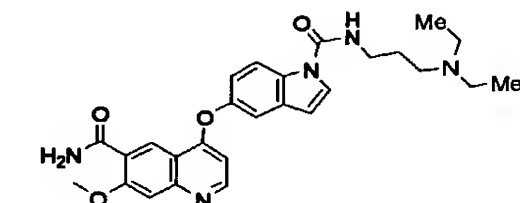
实施例 3 2 5



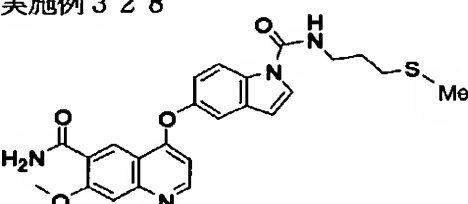
实施例 3 2 6



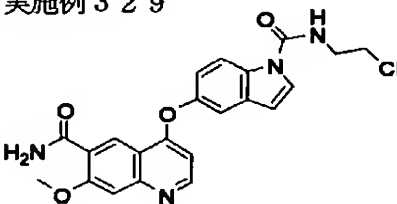
实施例 3 2 7



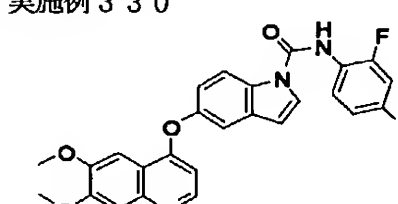
实施例 3 2 8



实施例 3 2 9



实施例 3 3 0

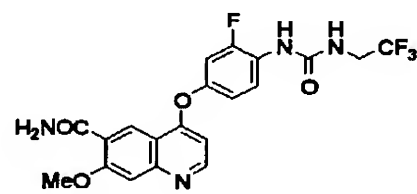


【表 3 4】

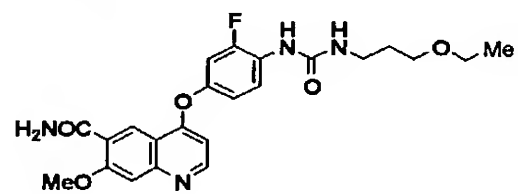
实施例 3 3 1-1	实施例 3 3 1-2	实施例 3 3 2	实施例 3 3 3
实施例 3 3 4	实施例 3 3 5	实施例 3 3 6	
实施例 3 3 7	实施例 3 3 8	实施例 3 3 9	
实施例 3 4 0	实施例 3 4 1	实施例 3 4 2	
实施例 3 4 3	实施例 3 4 4	实施例 3 4 5	
实施例 3 4 6	实施例 3 4 7	实施例 3 4 8	
实施例 3 4 9	实施例 3 5 0	实施例 3 5 1	
实施例 3 5 2	实施例 3 5 3	实施例 3 5 4	

【表 3 5】

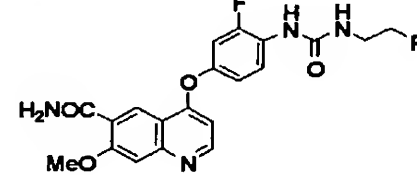
实施例 3 5 5



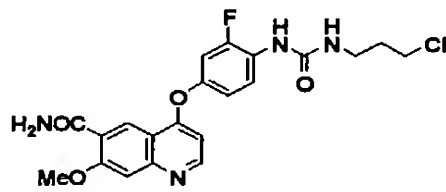
实施例 3 5 6



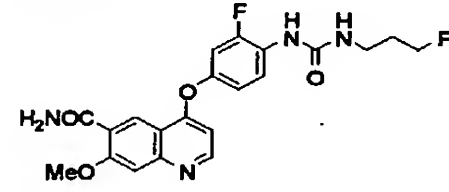
实施例 3 5 7



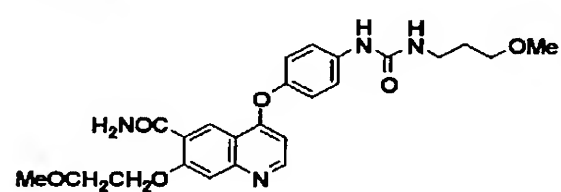
实施例 3 5 8



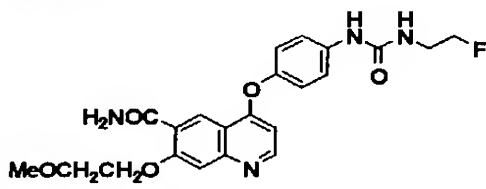
实施例 3 5 9



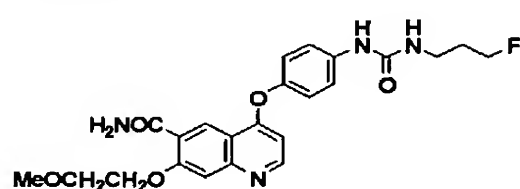
实施例 3 6 0



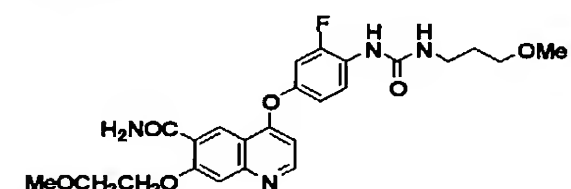
实施例 3 6 1



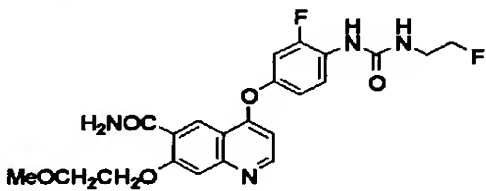
实施例 3 6 2



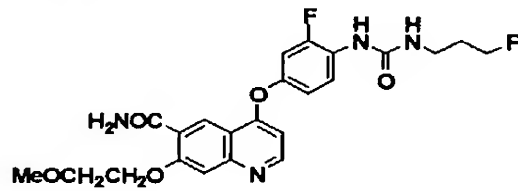
实施例 3 6 3



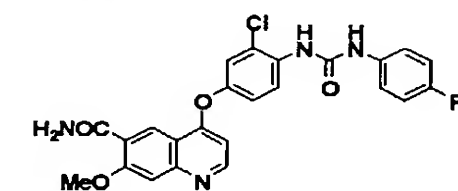
实施例 3 6 4



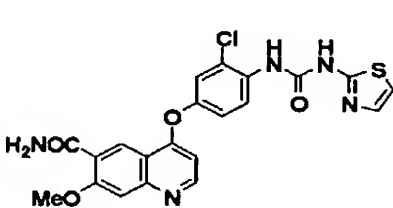
实施例 3 6 5



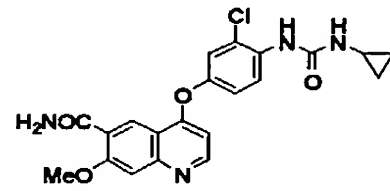
实施例 3 6 6



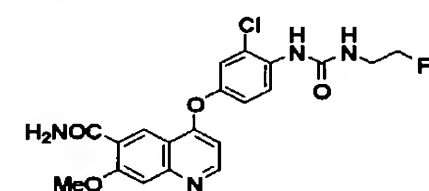
实施例 3 6 7



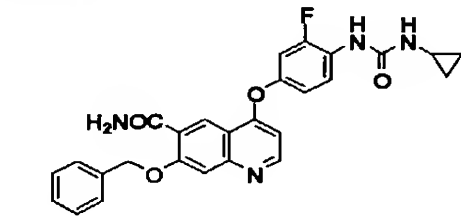
实施例 3 6 8



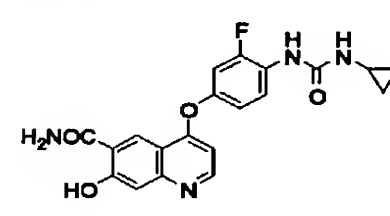
实施例 3 6 9



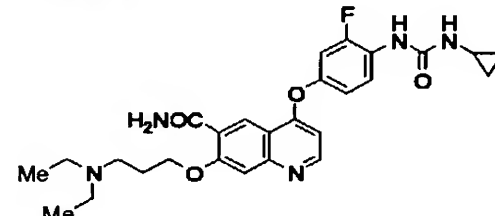
实施例 3 7 0



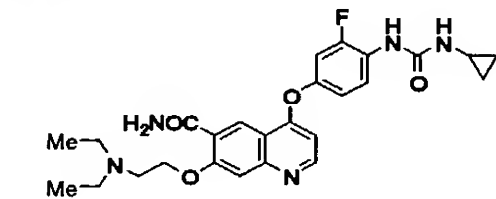
实施例 3 7 1



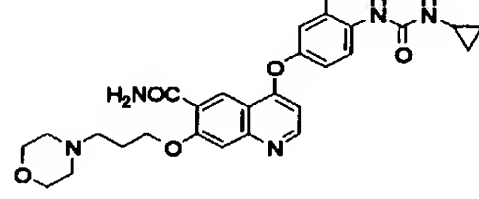
实施例 3 7 2



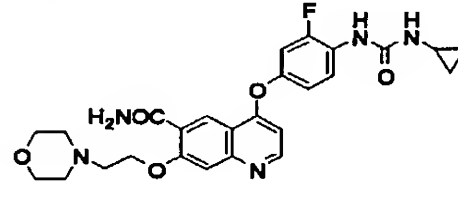
实施例 3 7 3



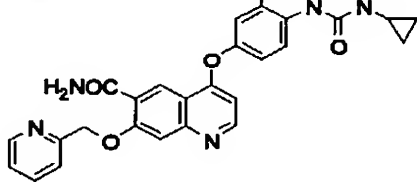
实施例 3 7 4



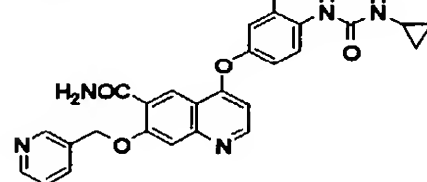
实施例 3 7 5



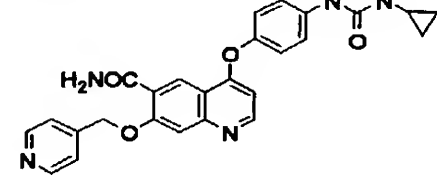
实施例 3 7 6



实施例 3 7 7

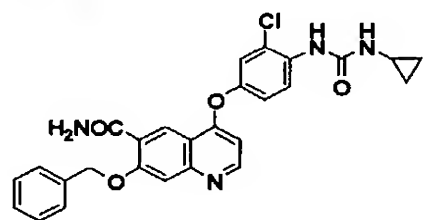


实施例 3 7 8

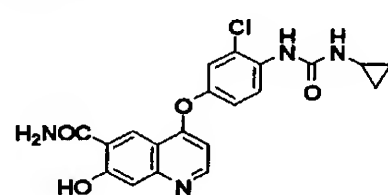


【表 3 6】

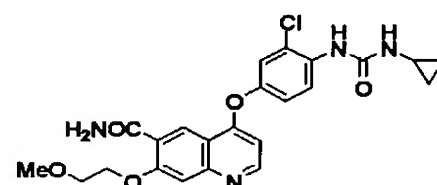
实施例 379



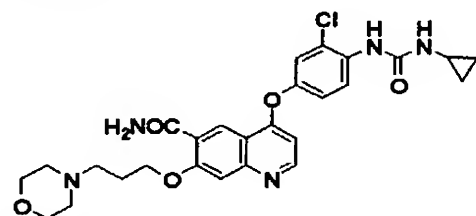
实施例 380



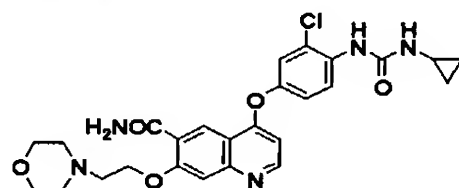
实施例 381



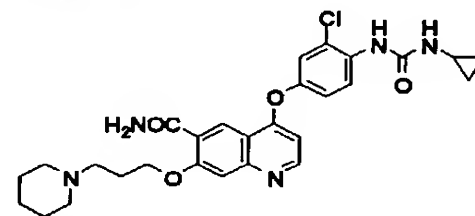
实施例 382



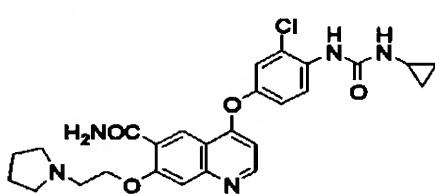
实施例 383



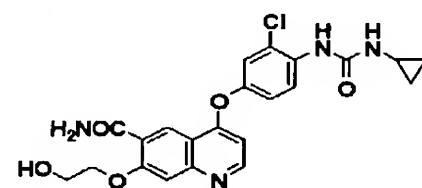
实施例 384



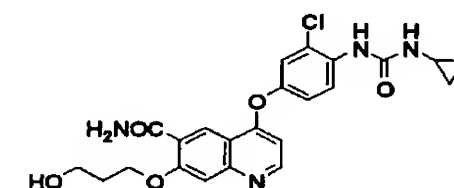
实施例 385



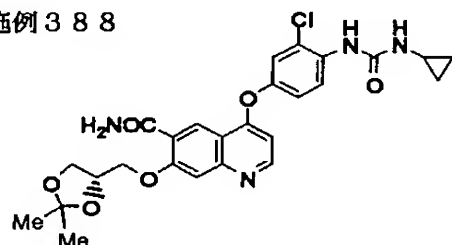
实施例 386



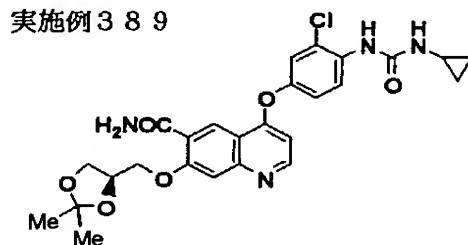
实施例 387



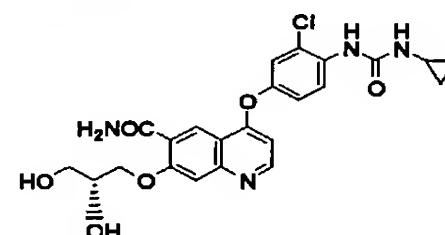
实施例 388



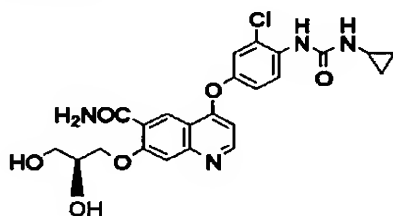
实施例 389



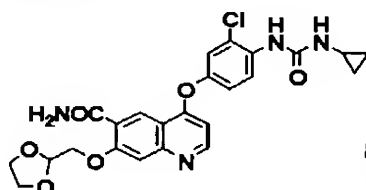
实施例 390



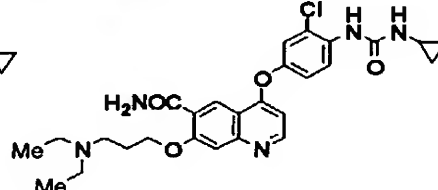
实施例 391-1



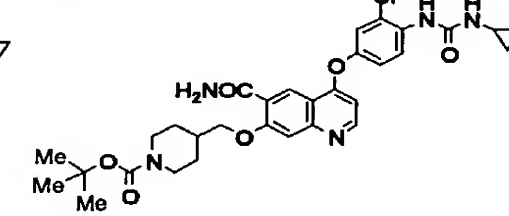
实施例 391-2



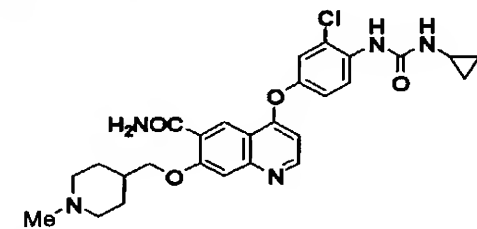
实施例 392



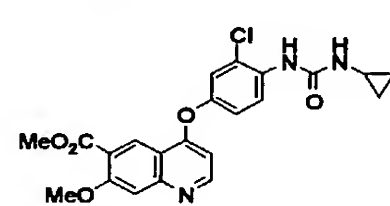
实施例 393



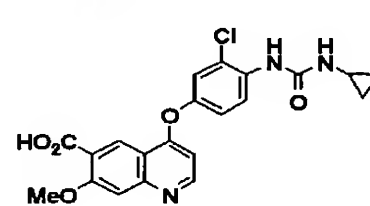
实施例 394



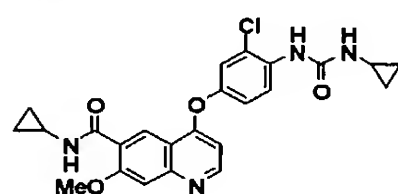
实施例 395



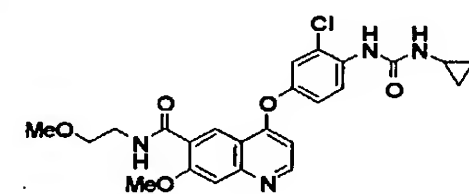
实施例 396



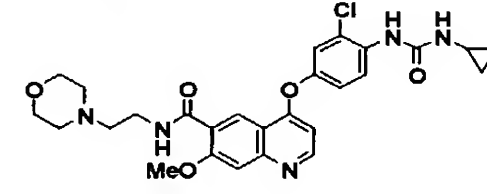
实施例 397



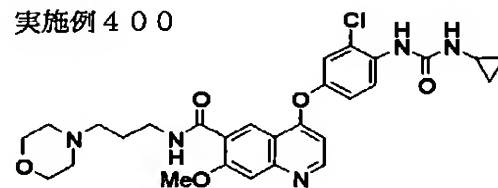
实施例 398



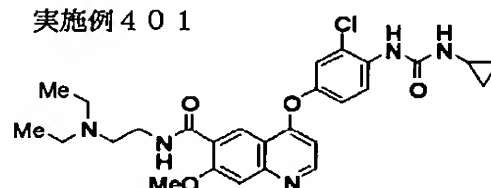
实施例 399



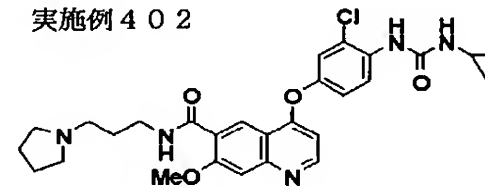
实施例 400



实施例 401

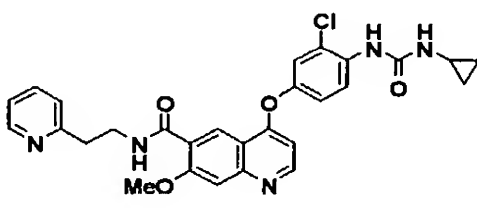
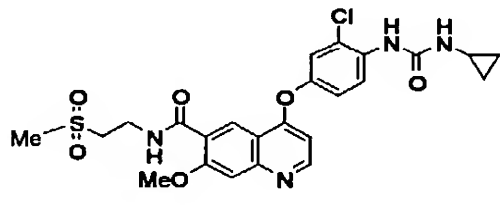
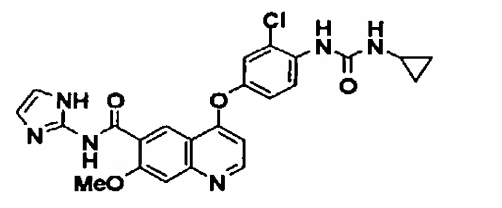
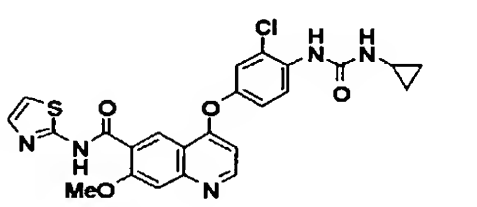
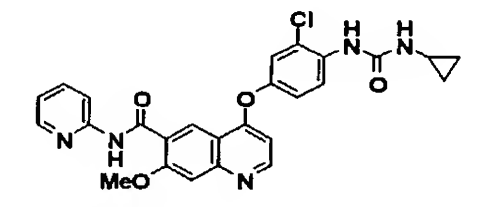
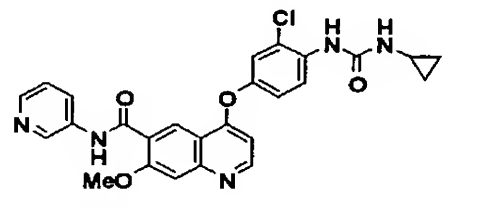
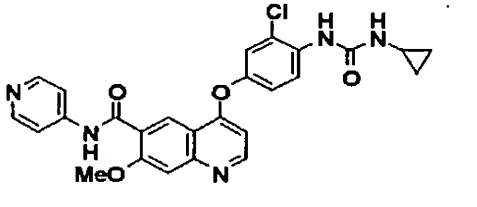
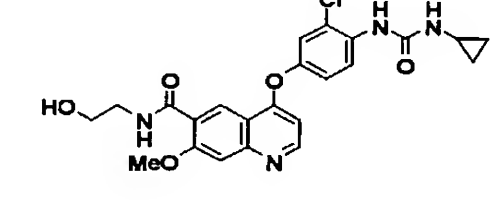
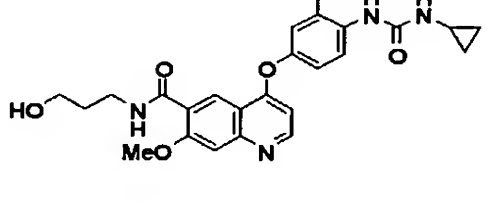
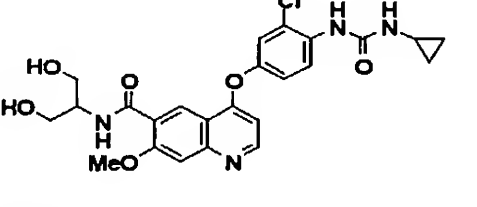
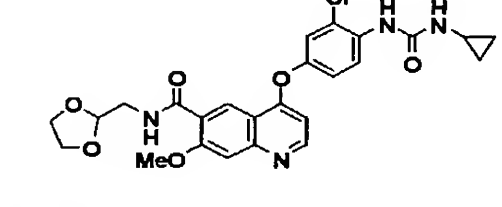
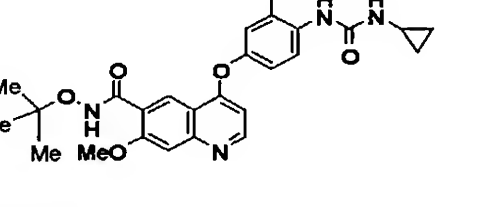
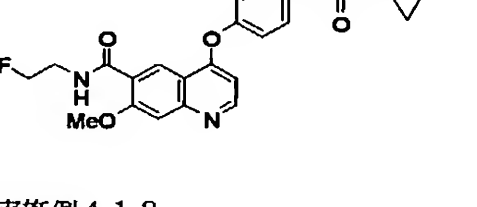
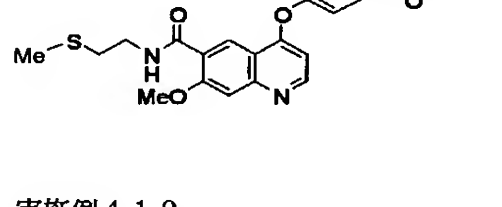
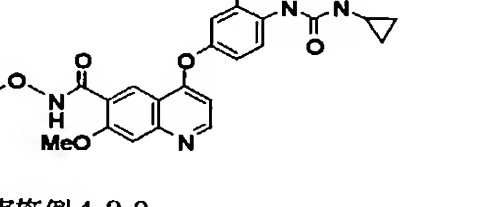
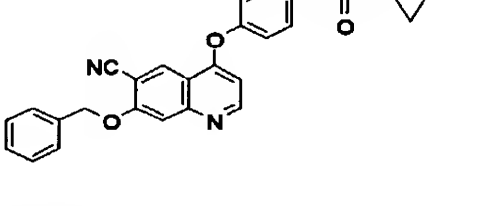
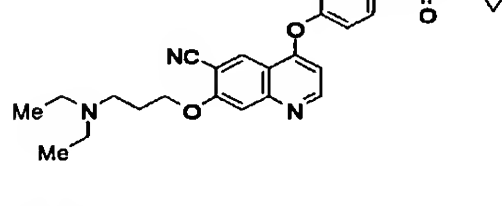
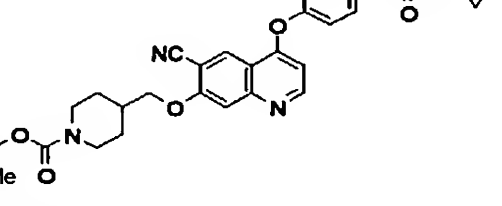
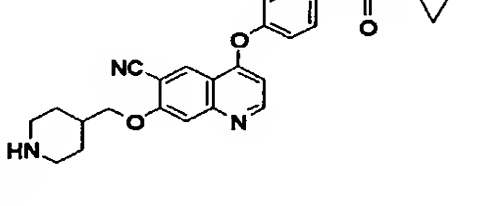
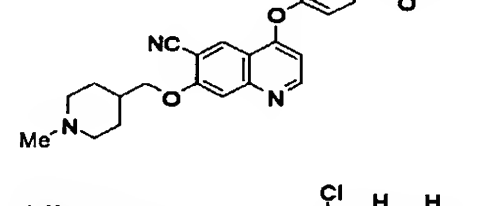
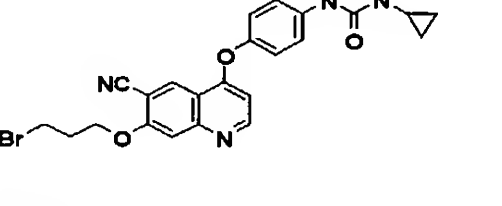
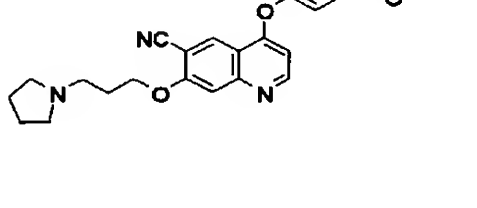
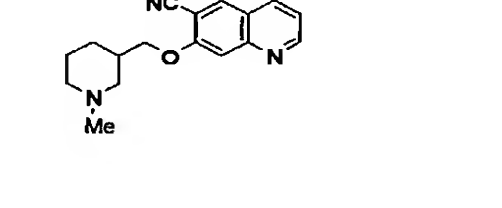
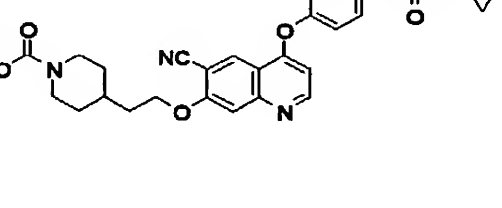


实施例 402



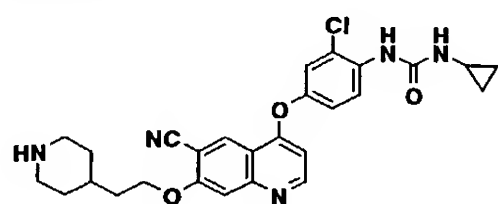


【表 3 7】

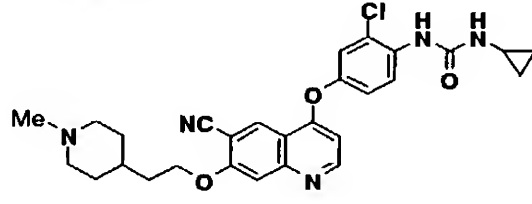
实施例 4 0 3	实施例 4 0 4	实施例 4 0 5
		
实施例 4 0 6	实施例 4 0 7	实施例 4 0 8
		
实施例 4 0 9	实施例 4 1 0	实施例 4 1 1
		
实施例 4 1 2	实施例 4 1 3	实施例 4 1 4
		
实施例 4 1 5	实施例 4 1 6	实施例 4 1 7
		
实施例 4 1 8	实施例 4 1 9	实施例 4 2 0
		
实施例 4 2 1	实施例 4 2 2	实施例 4 2 3
		
实施例 4 2 4	实施例 4 2 5	实施例 4 2 6
		

【表 3 8】

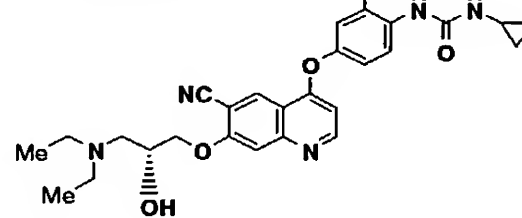
实施例 4 2 7



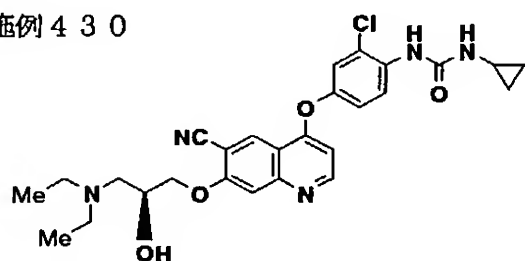
实施例 4 2 8



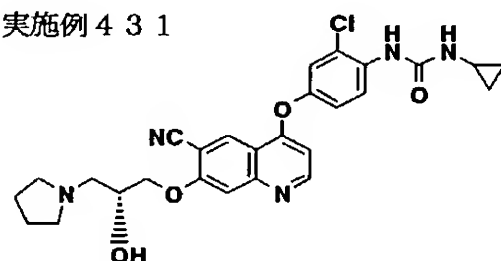
实施例 4 2 9



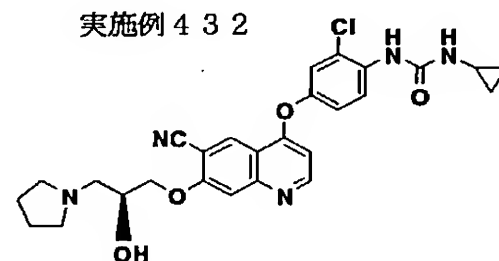
实施例 4 3 0



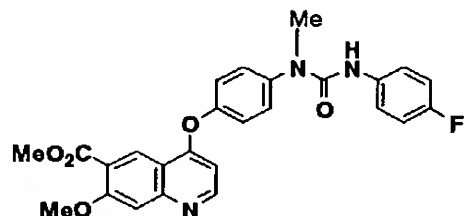
实施例 4 3 1



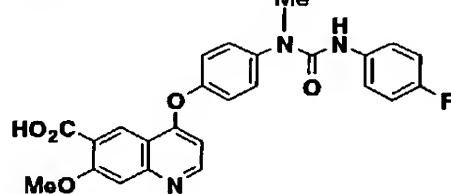
实施例 4 3 2



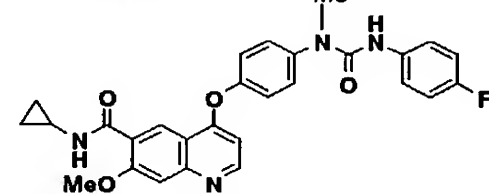
实施例 4 3 3



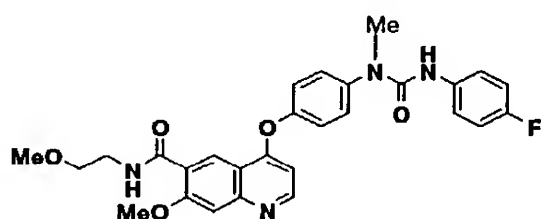
实施例 4 3 4



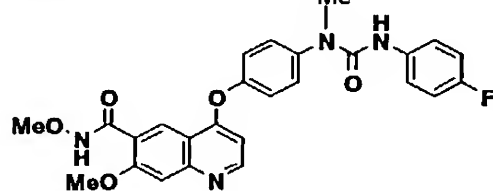
实施例 4 3 5



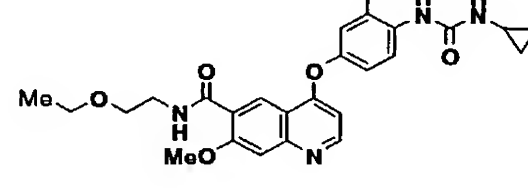
实施例 4 3 6



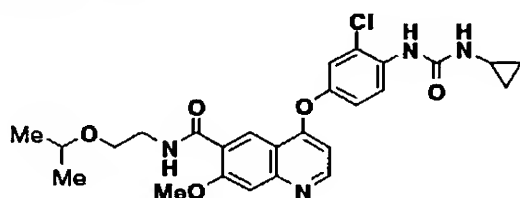
实施例 4 3 7



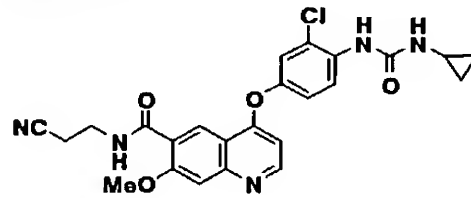
实施例 4 3 8



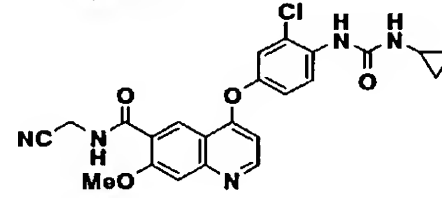
实施例 4 3 9



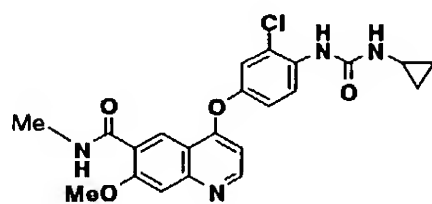
实施例 4 4 0



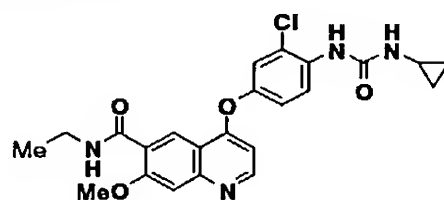
实施例 4 4 1



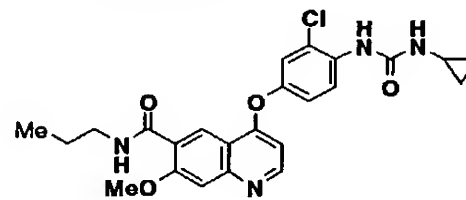
实施例 4 4 2



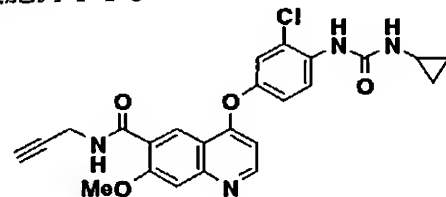
实施例 4 4 3



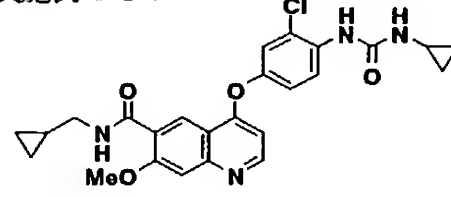
实施例 4 4 4



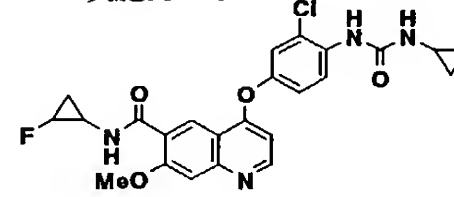
实施例 4 4 5



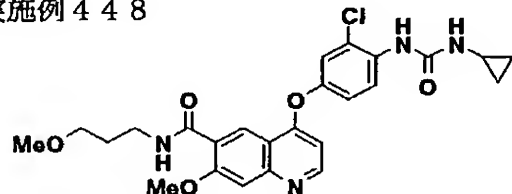
实施例 4 4 6



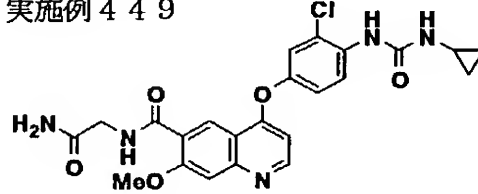
实施例 4 4 7



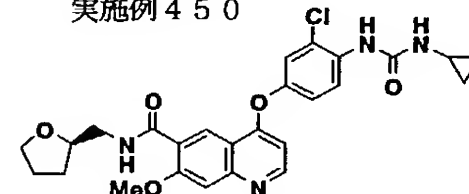
实施例 4 4 8



实施例 4 4 9

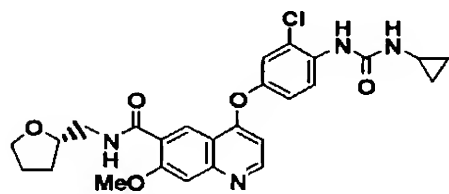


实施例 4 5 0

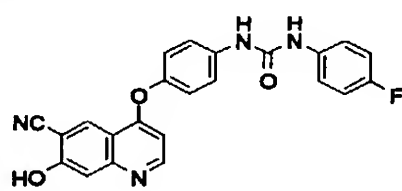


【表 3 9】

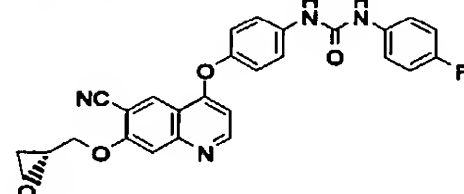
实施例 4 5 1



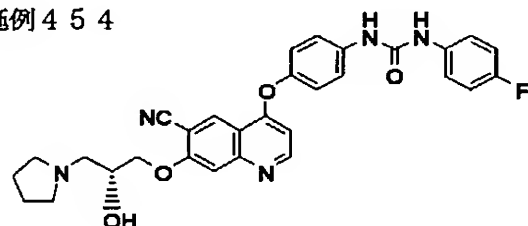
实施例 4 5 2



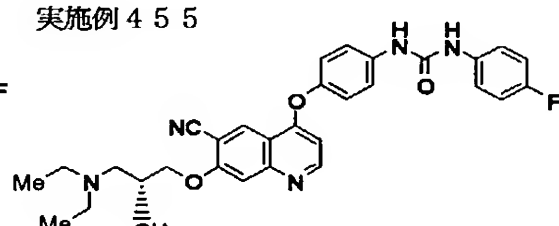
实施例 4 5 3



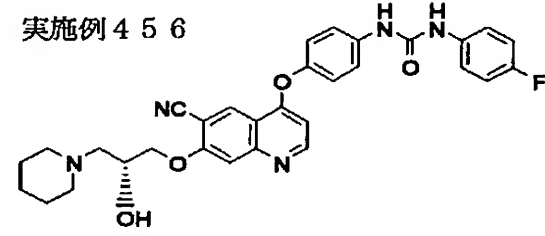
实施例 4 5 4



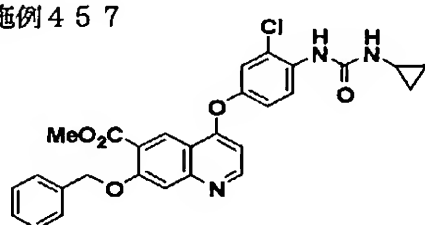
实施例 4 5 5



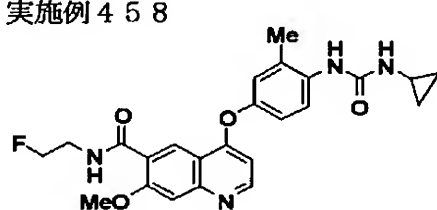
实施例 4 5 6



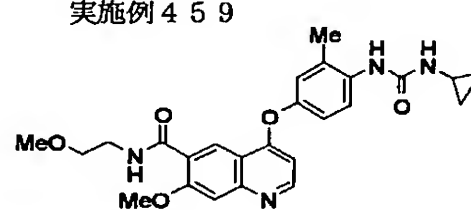
实施例 4 5 7



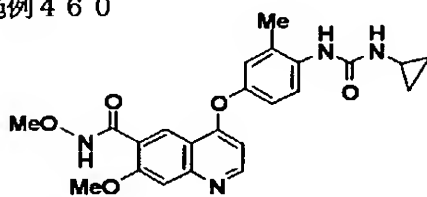
实施例 4 5 8



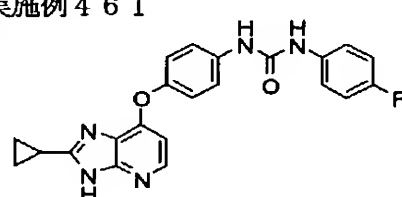
实施例 4 5 9



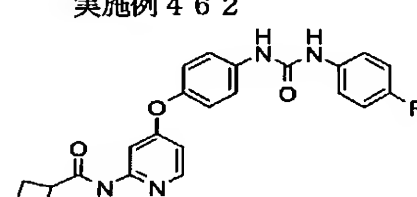
实施例 4 6 0



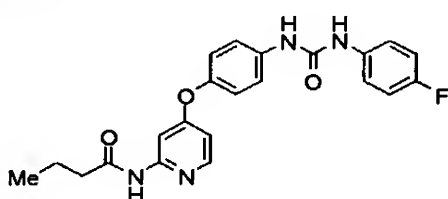
实施例 4 6 1



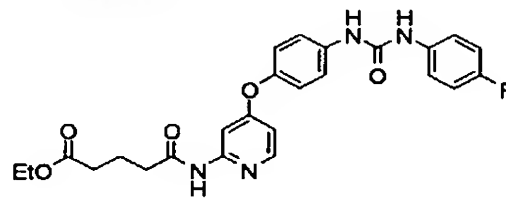
实施例 4 6 2



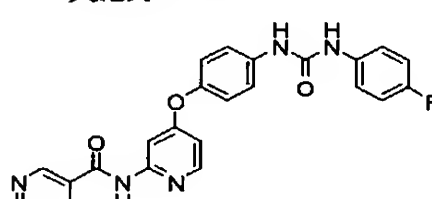
实施例 4 6 3



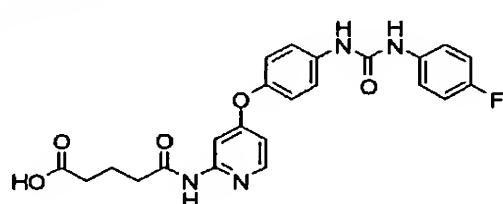
实施例 4 6 4



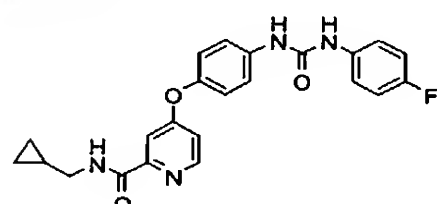
实施例 4 6 5



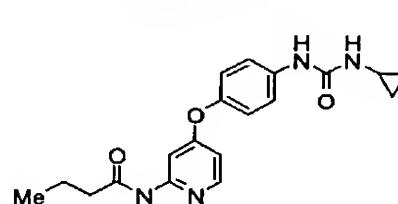
实施例 4 6 6



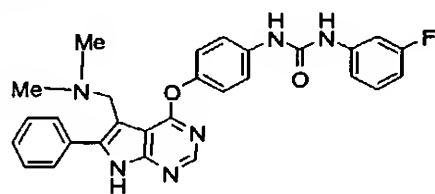
实施例 4 6 7



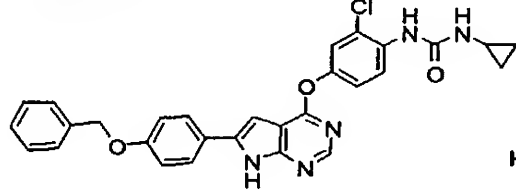
实施例 4 6 8



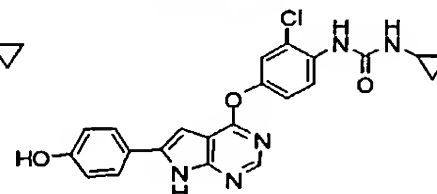
实施例 4 6 9



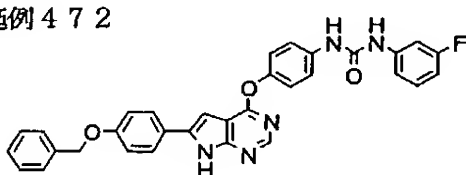
实施例 4 7 0



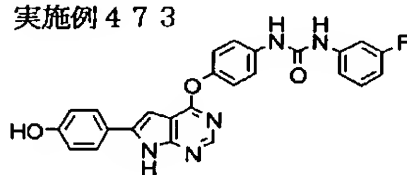
实施例 4 7 1



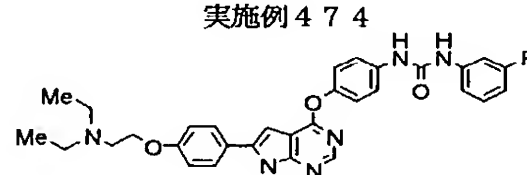
实施例 4 7 2



实施例 4 7 3



实施例 4 7 4



【表 4 0】

实施例 4 7 5	实施例 4 7 6	实施例 4 7 7
实施例 4 7 8	实施例 4 7 9	实施例 4 8 0
实施例 4 8 1	实施例 4 8 2	实施例 4 8 3
实施例 4 8 4	实施例 4 8 5	实施例 4 8 6
实施例 4 8 7	实施例 4 8 8	实施例 4 8 9
实施例 4 9 0	实施例 4 9 1	实施例 4 9 2
实施例 4 9 3	实施例 4 9 4	实施例 4 9 5
实施例 4 9 6	实施例 4 9 7	实施例 4 9 8

【表 4 1】

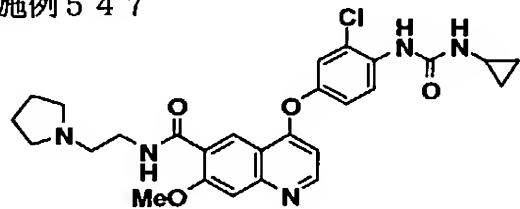
实施例 499	实施例 500	实施例 501
实施例 502	实施例 503	实施例 504
实施例 505	实施例 506	实施例 507
实施例 508	实施例 509	实施例 510
实施例 511	实施例 512	实施例 513
实施例 514	实施例 515	实施例 516
实施例 517	实施例 518	实施例 519
实施例 520	实施例 521	实施例 522

【表 4 2】

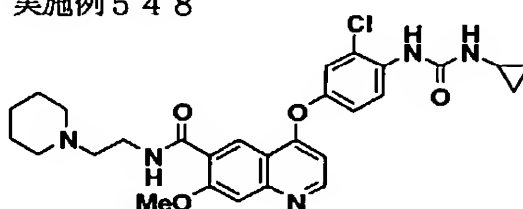
实施例 5 2 3	实施例 5 2 4	实施例 5 2 5
实施例 5 2 6	实施例 5 2 7	实施例 5 2 8
实施例 5 2 9	实施例 5 3 0	实施例 5 3 1
实施例 5 3 2	实施例 5 3 3	实施例 5 3 4
实施例 5 3 5	实施例 5 3 6	实施例 5 3 7
实施例 5 3 8	实施例 5 3 9	实施例 5 4 0
实施例 5 4 1	实施例 5 4 2	实施例 5 4 3
实施例 5 4 4	实施例 5 4 5	实施例 5 4 6

【表 4 3】

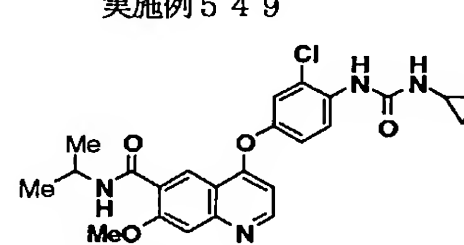
实施例 5 4 7



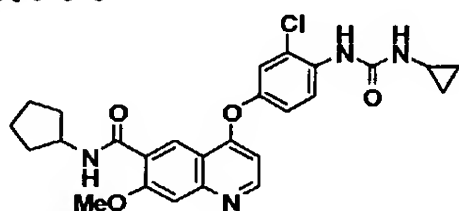
实施例 5 4 8



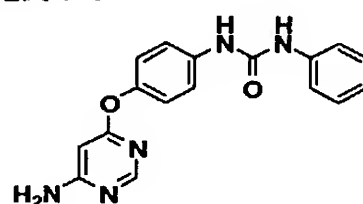
实施例 5 4 9



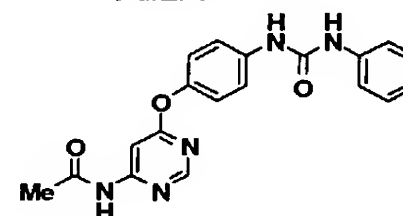
实施例 5 5 0



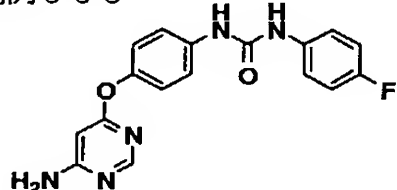
实施例 5 5 1



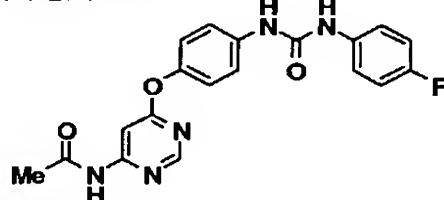
实施例 5 5 2



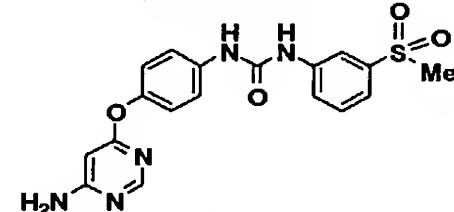
实施例 5 5 3



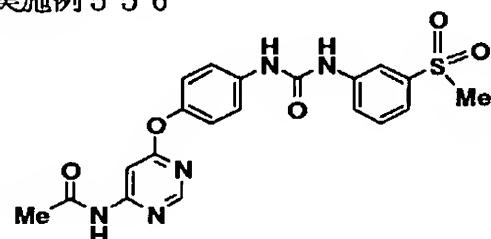
实施例 5 5 4



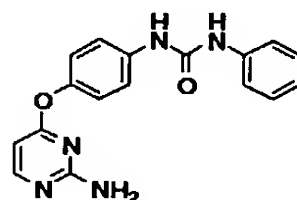
实施例 5 5 5



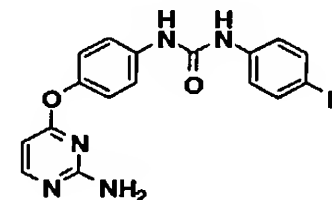
实施例 5 5 6



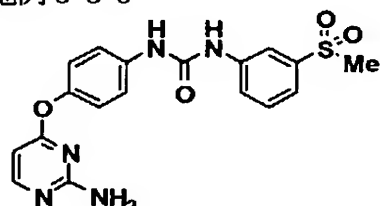
实施例 5 5 7



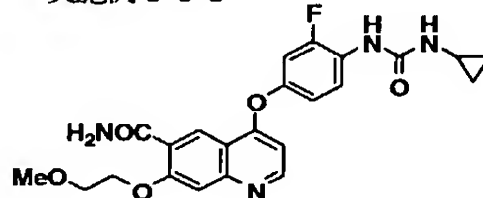
实施例 5 5 8



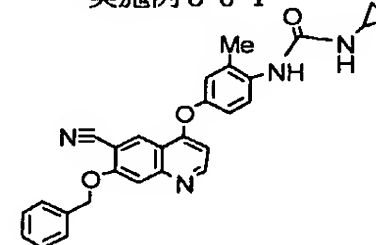
实施例 5 5 9



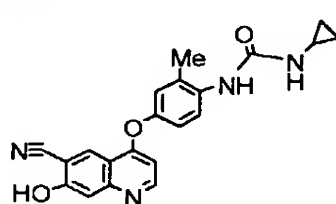
实施例 5 6 0



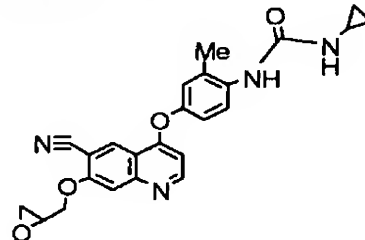
实施例 5 6 1



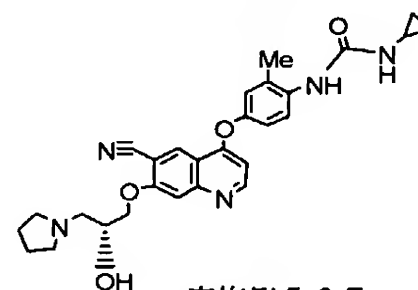
实施例 5 6 2



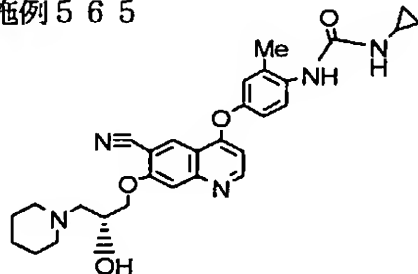
实施例 5 6 3



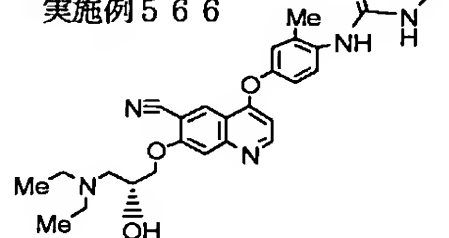
实施例 5 6 4



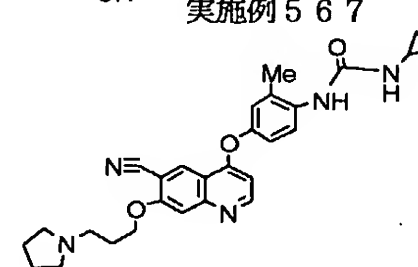
实施例 5 6 5



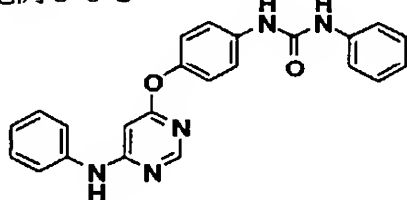
实施例 5 6 6



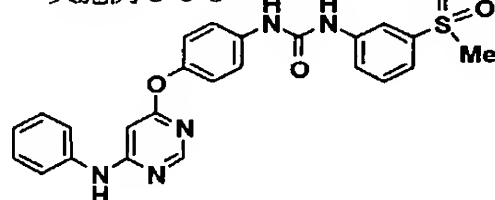
实施例 5 6 7



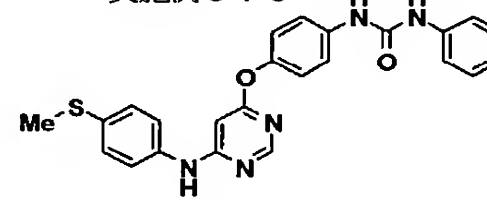
实施例 5 6 8



实施例 5 6 9

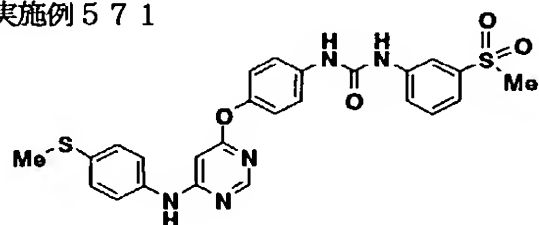


实施例 5 7 0

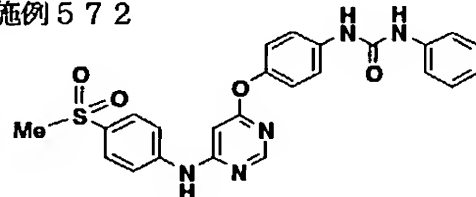


【表 4 4】

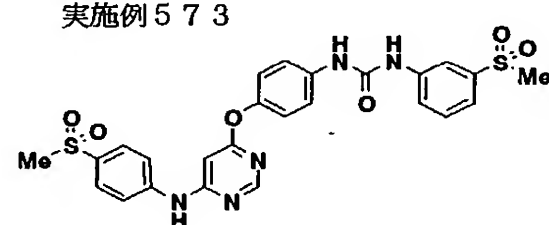
实施例 571



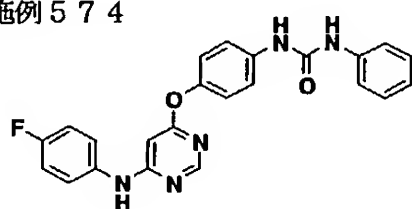
实施例 572



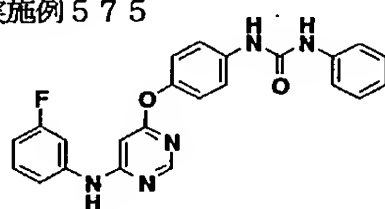
实施例 573



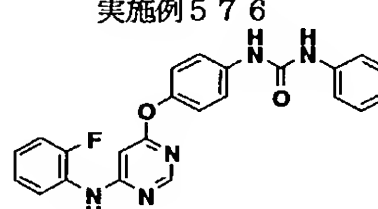
实施例 574



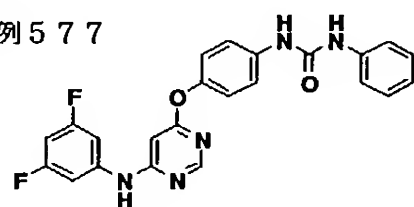
实施例 575



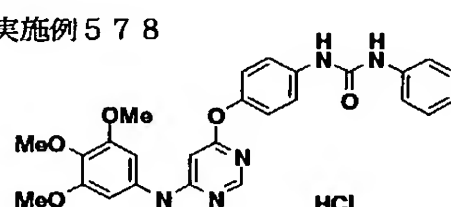
实施例 576



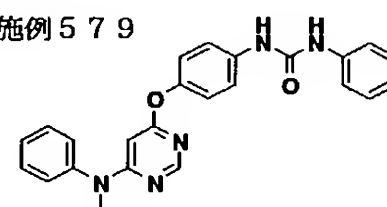
实施例 577



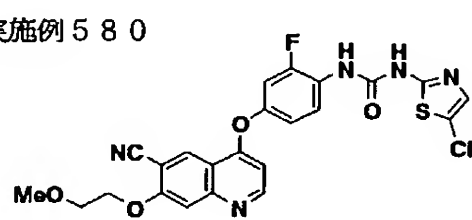
实施例 578



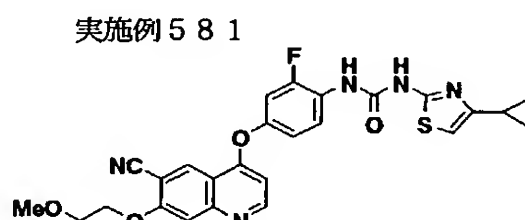
实施例 579



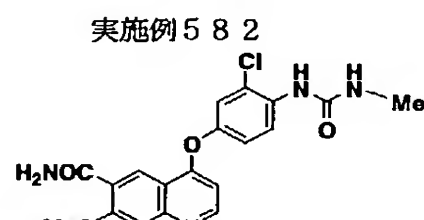
实施例 580



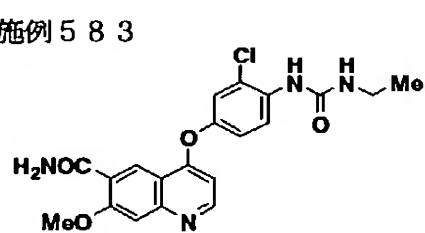
实施例 581



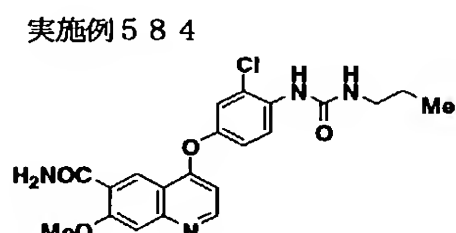
实施例 582



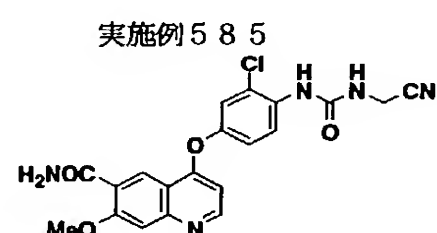
实施例 583



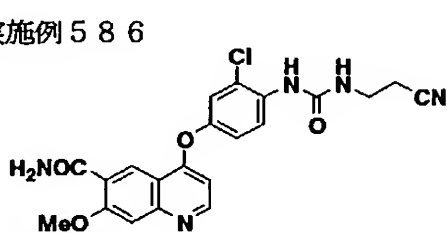
实施例 584



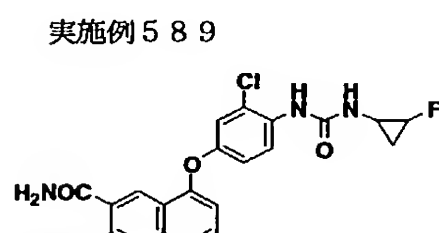
实施例 585



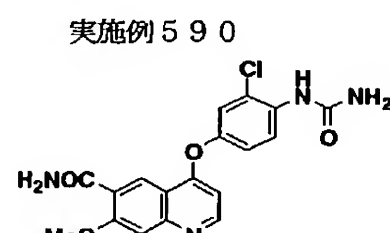
实施例 586



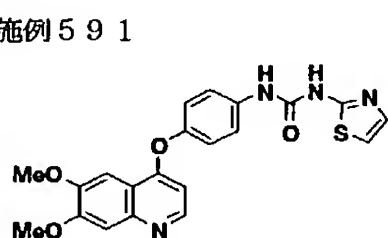
实施例 589



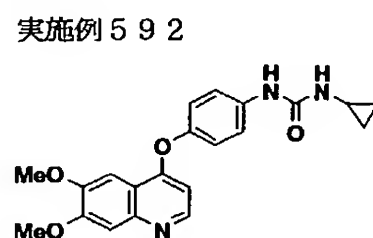
实施例 590



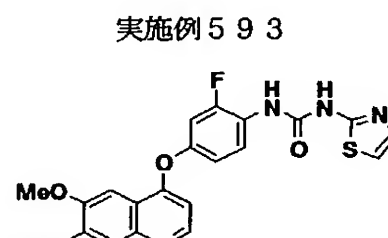
实施例 591



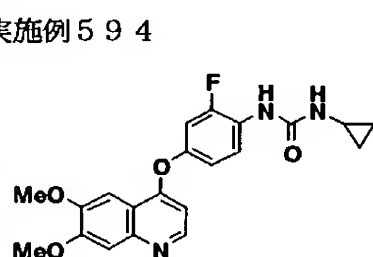
实施例 592



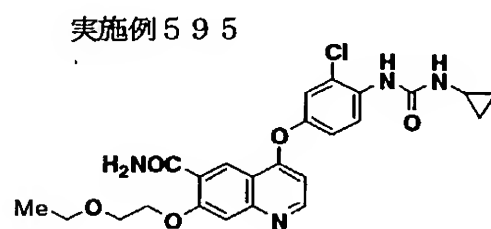
实施例 593



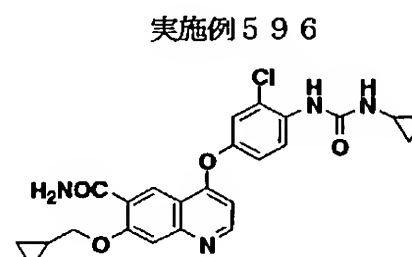
实施例 594



实施例 595



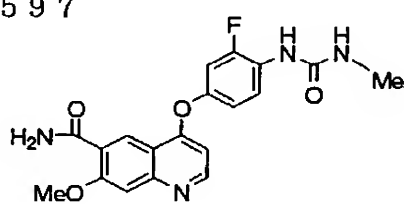
实施例 596



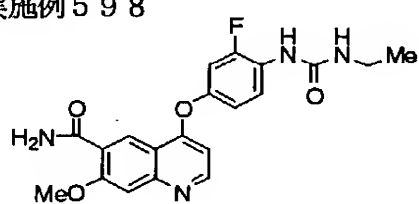


【表 4 5】

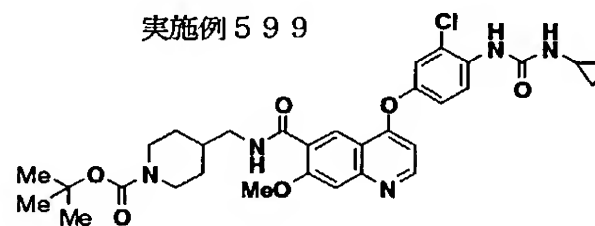
实施例 597



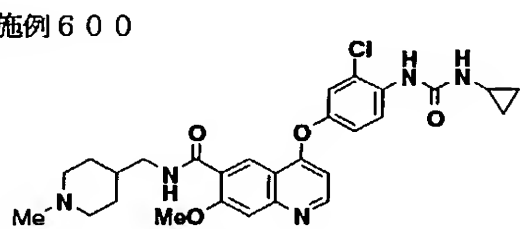
实施例 598



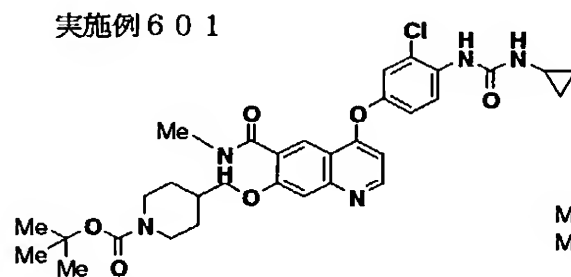
实施例 599



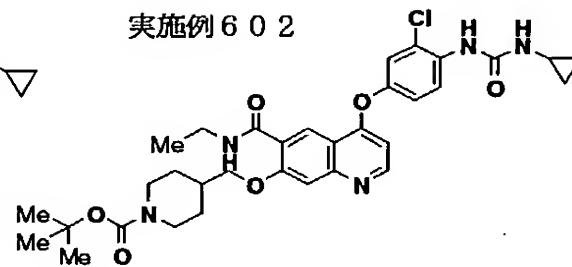
实施例 600



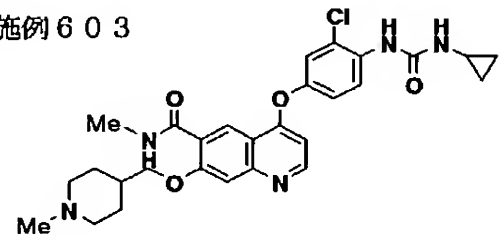
实施例 601



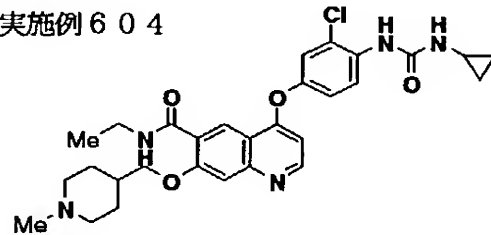
实施例 602



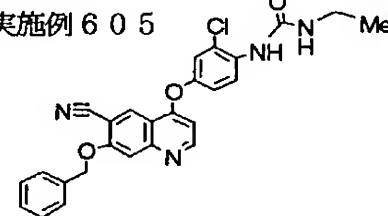
实施例 603



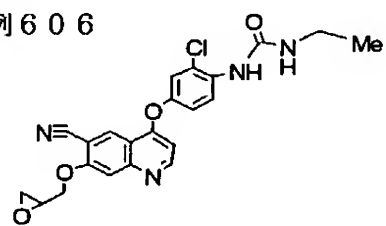
实施例 604



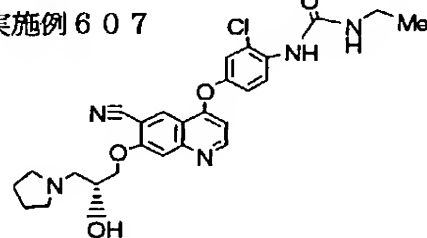
实施例 605



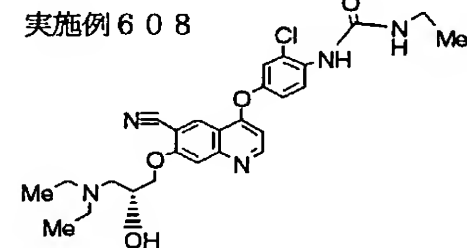
实施例 606



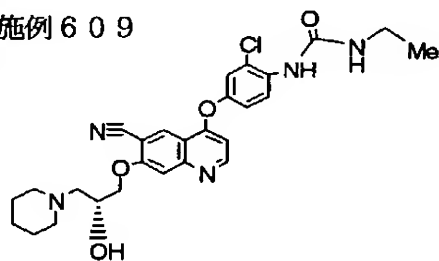
实施例 607



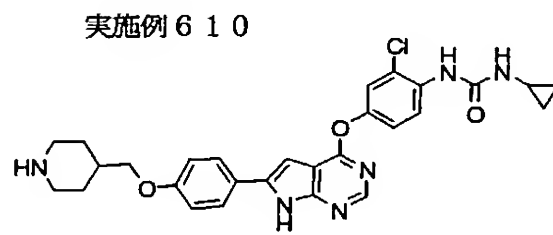
实施例 608



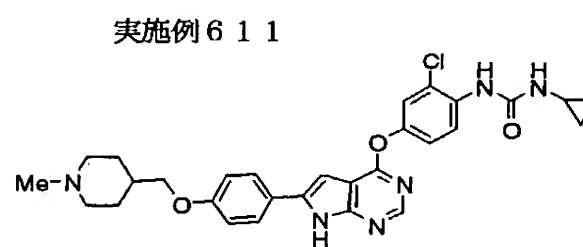
实施例 609



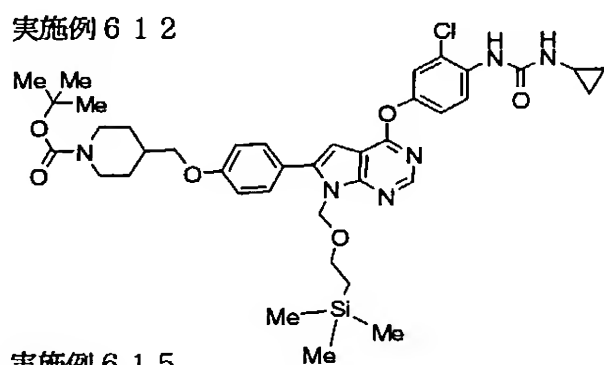
实施例 610



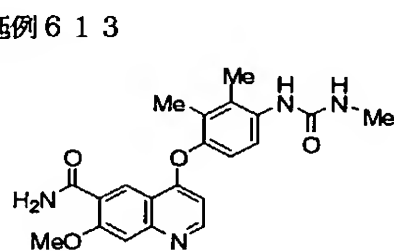
实施例 611



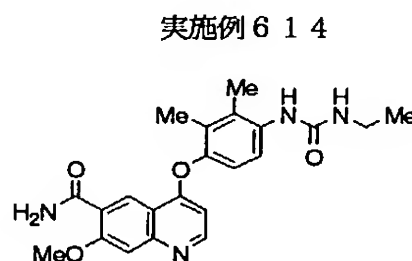
实施例 612



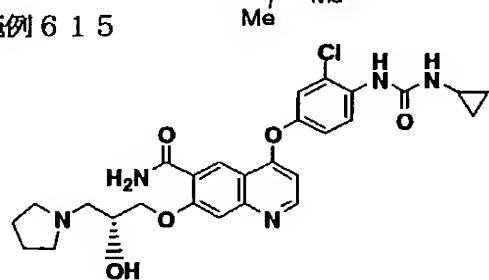
实施例 613



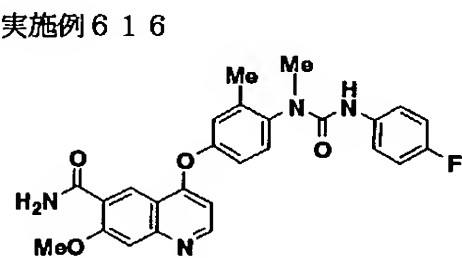
实施例 614



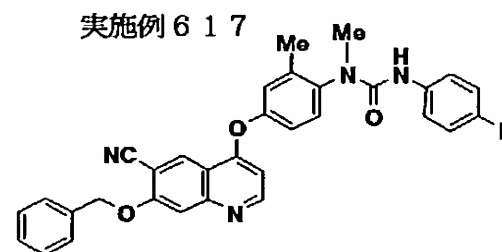
实施例 615



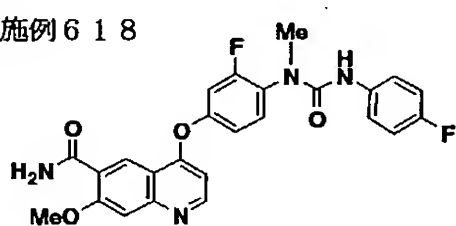
实施例 616



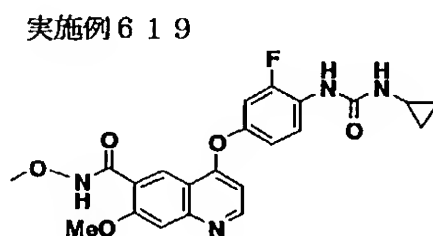
实施例 617



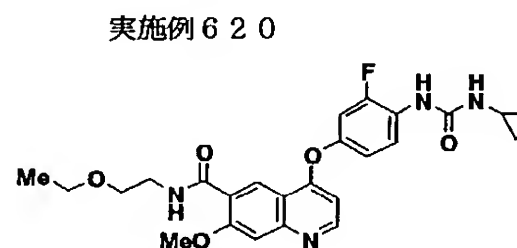
实施例 618



实施例 619

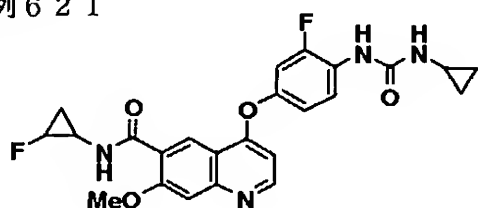


实施例 620

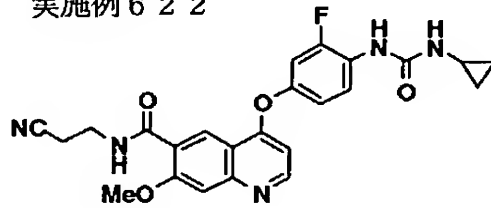


【表 4 6】

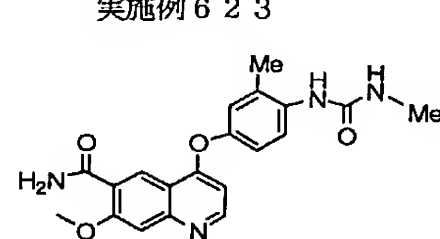
实施例 6 2 1



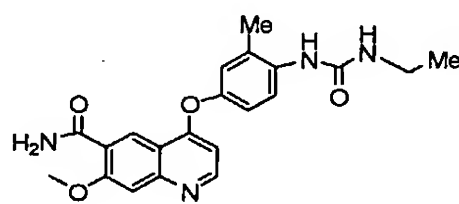
实施例 6 2 2



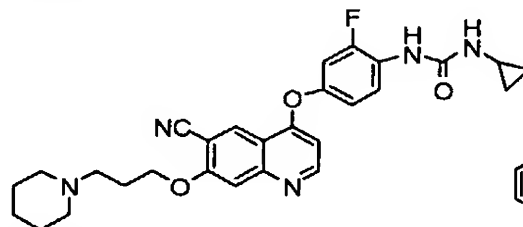
实施例 6 2 3



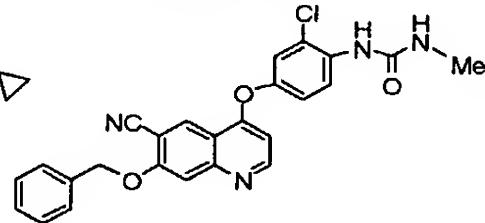
实施例 6 2 4



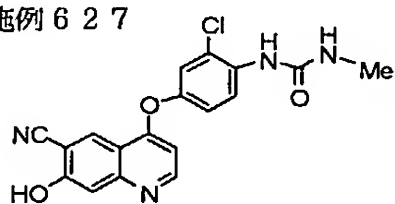
实施例 6 2 5



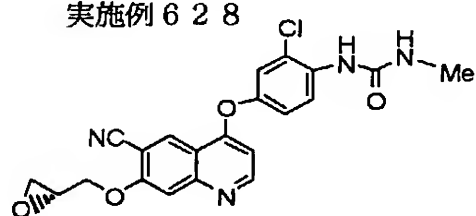
实施例 6 2 6



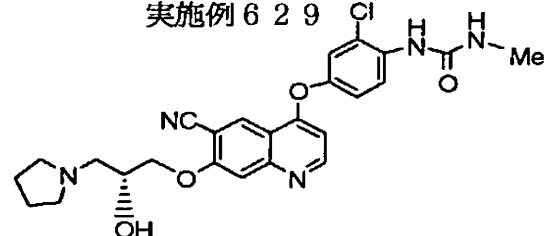
实施例 6 2 7



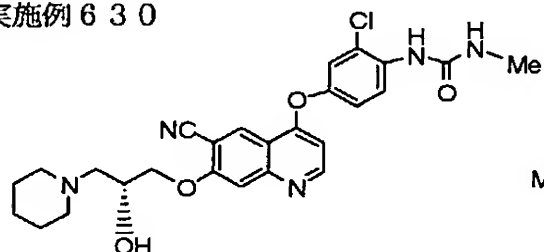
实施例 6 2 8



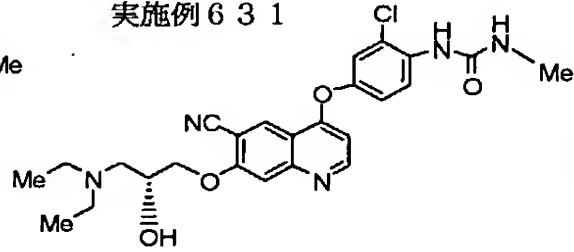
实施例 6 2 9



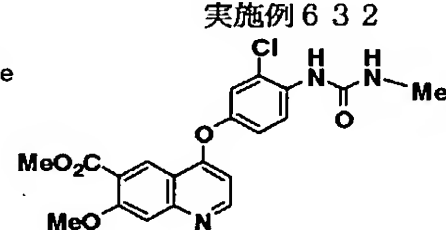
实施例 6 3 0



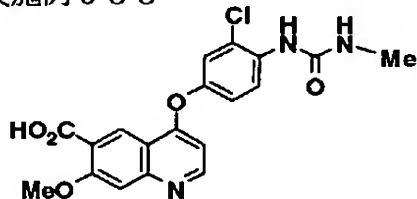
实施例 6 3 1



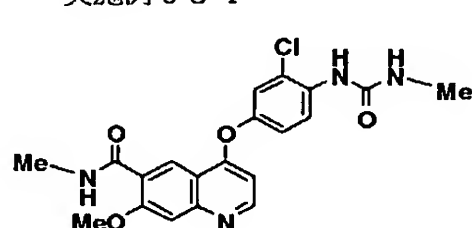
实施例 6 3 2



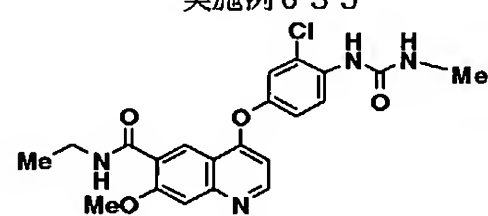
实施例 6 3 3



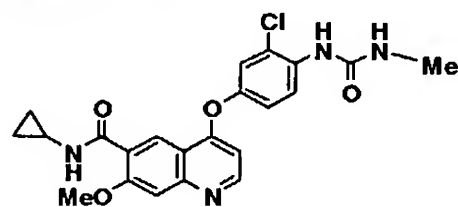
实施例 6 3 4



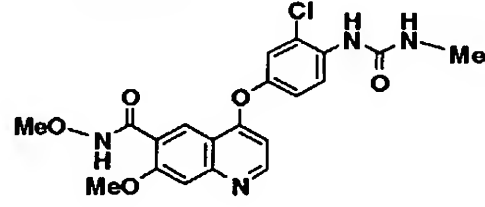
实施例 6 3 5



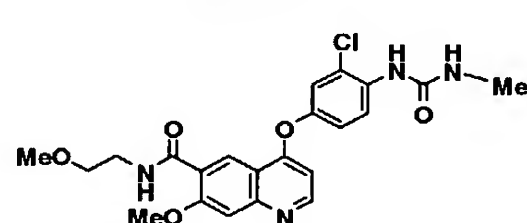
实施例 6 3 6



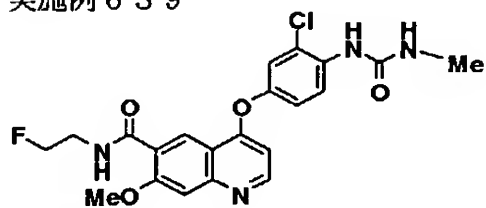
实施例 6 3 7



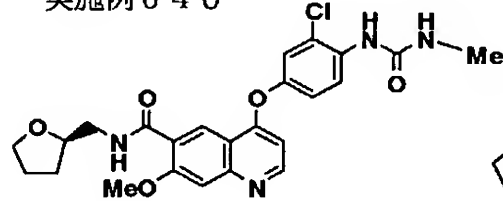
实施例 6 3 8



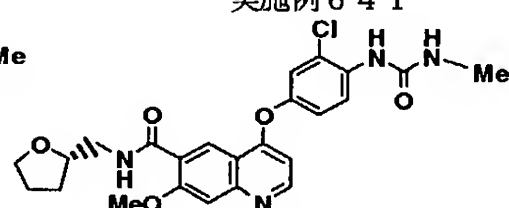
实施例 6 3 9



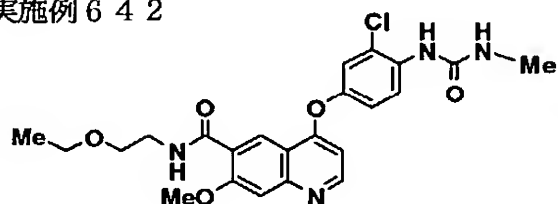
实施例 6 4 0



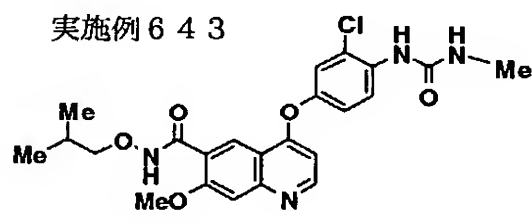
实施例 6 4 1



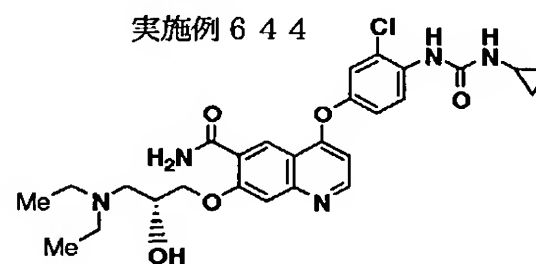
实施例 6 4 2



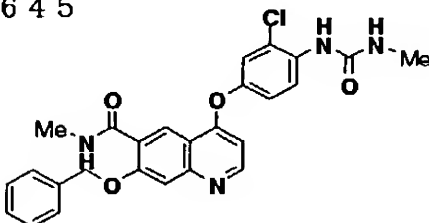
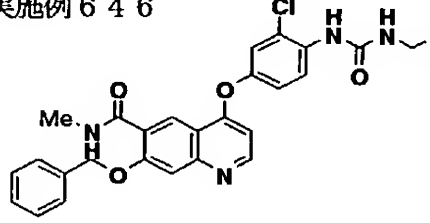
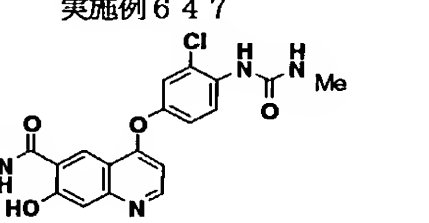
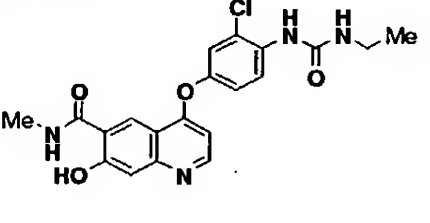
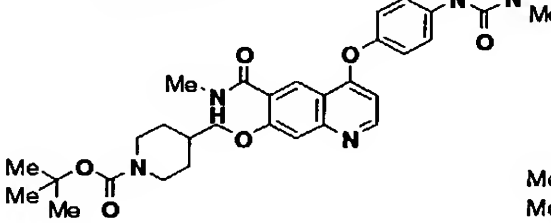
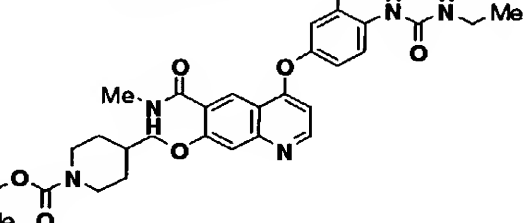
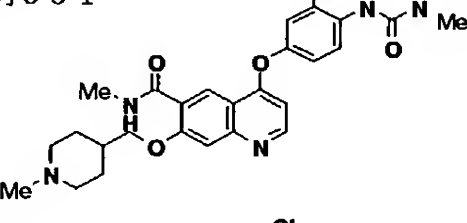
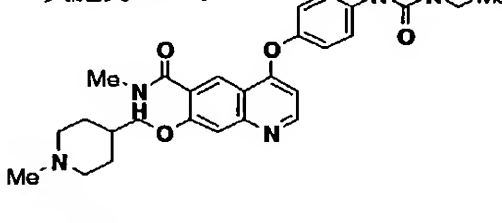
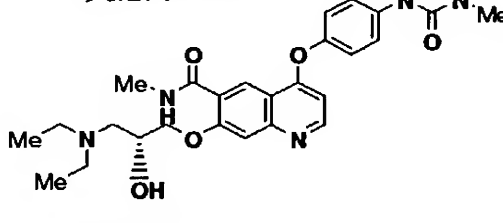
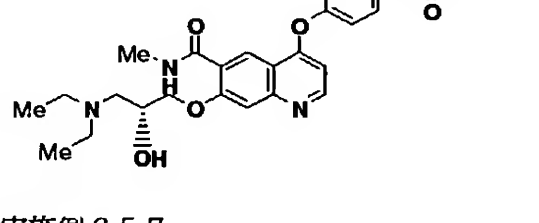
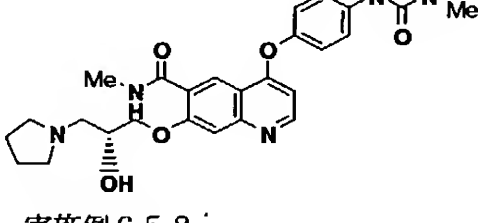
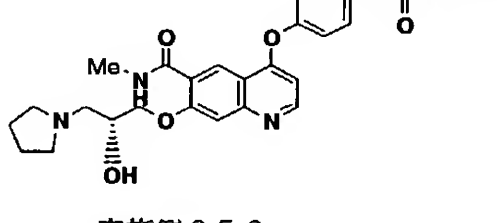
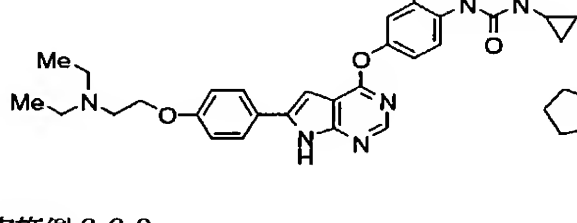
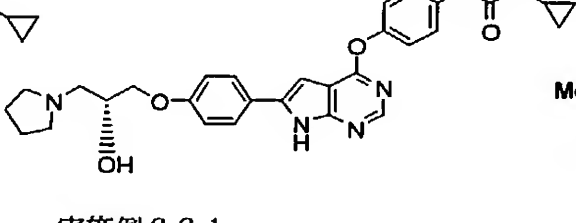
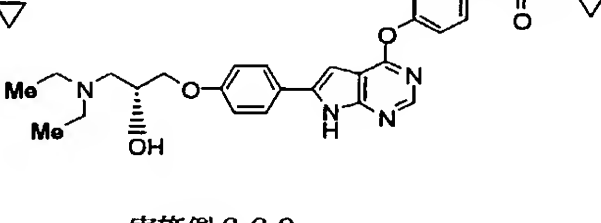
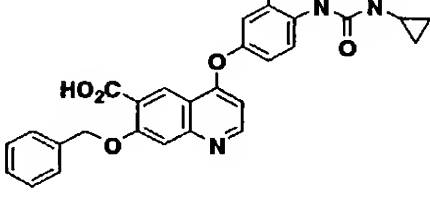
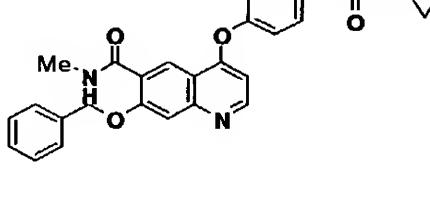
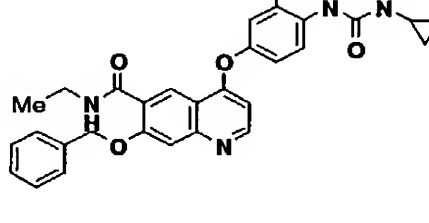
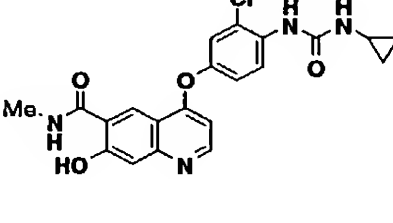
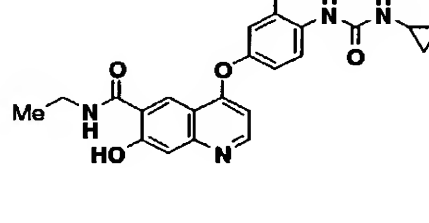
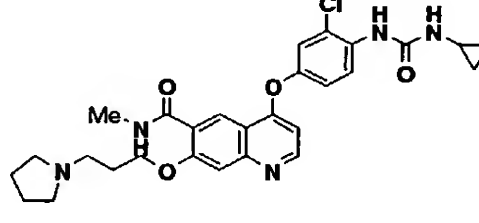
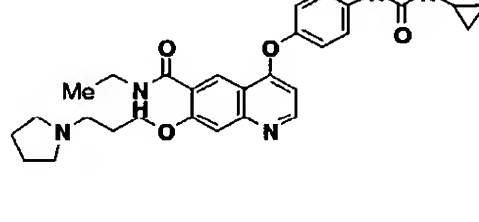
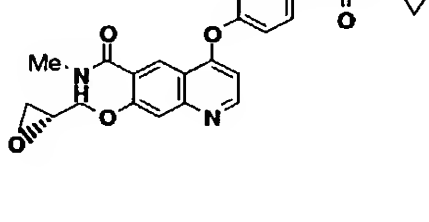
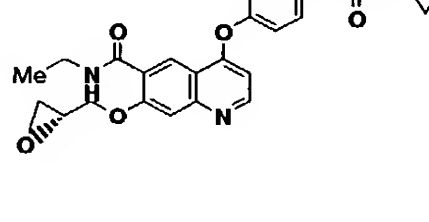
实施例 6 4 3



实施例 6 4 4

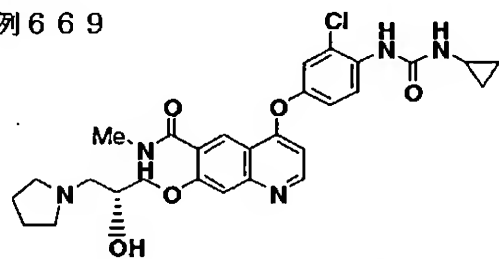


【表 4 7】

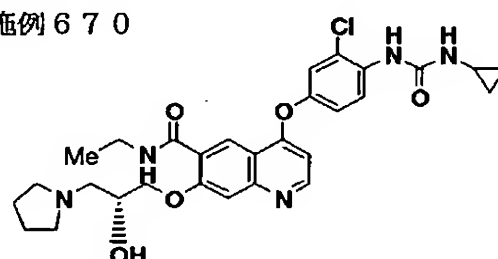
实施例 6 4 5 	实施例 6 4 6 	实施例 6 4 7 
实施例 6 4 8 	实施例 6 4 9 	实施例 6 5 0 
实施例 6 5 1 	实施例 6 5 2 	实施例 6 5 3 
实施例 6 5 4 	实施例 6 5 5 	实施例 6 5 6 
实施例 6 5 7 	实施例 6 5 8 	实施例 6 5 9 
实施例 6 6 0 	实施例 6 6 1 	实施例 6 6 2 
实施例 6 6 3 	实施例 6 6 4 	实施例 6 6 5 
实施例 6 6 6 	实施例 6 6 7 	实施例 6 6 8 

【表 4 8】

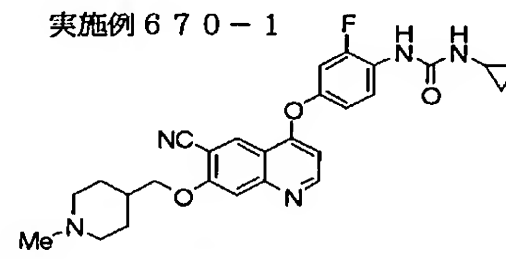
实施例 669



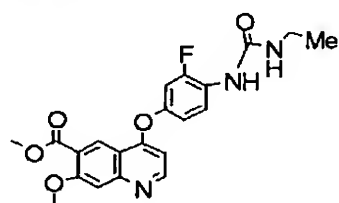
实施例 670



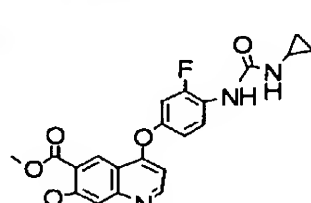
实施例 670-1



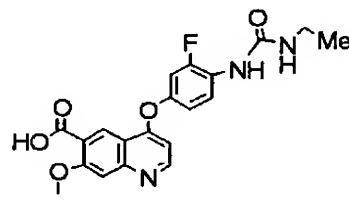
实施例 671



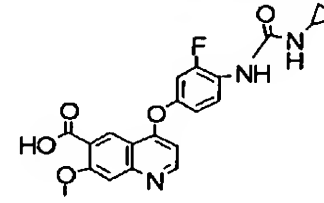
实施例 672



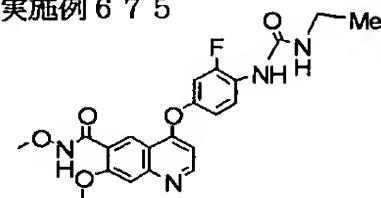
实施例 673



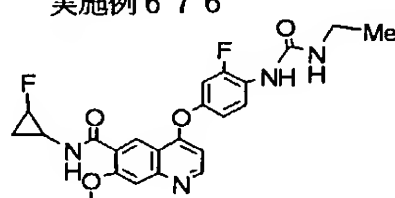
实施例 674



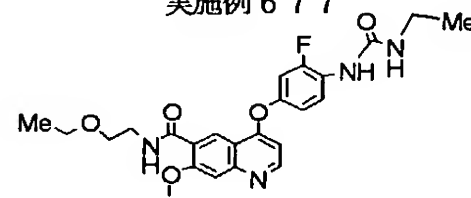
实施例 675



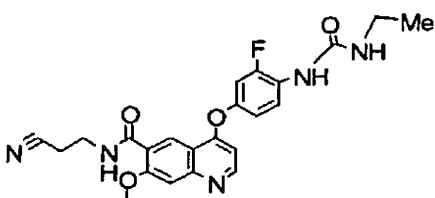
实施例 676



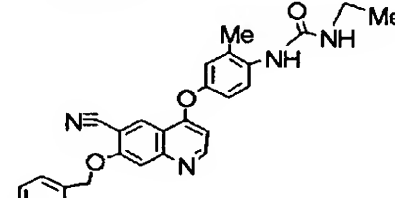
实施例 677



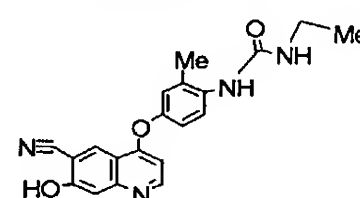
实施例 678



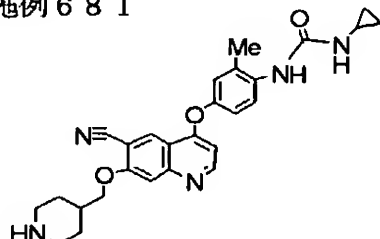
实施例 679



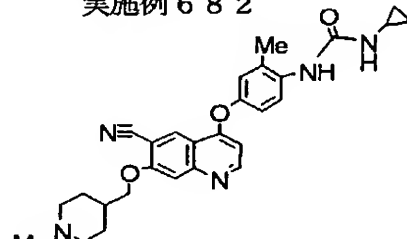
实施例 680



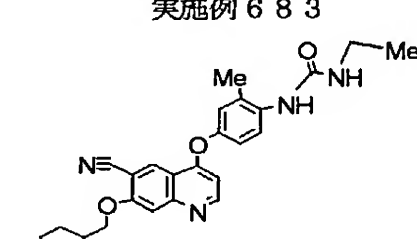
实施例 681



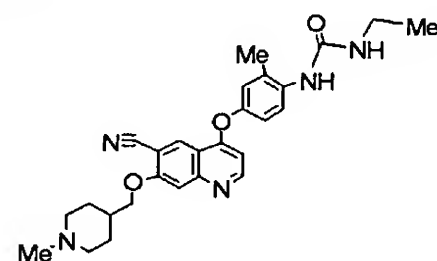
实施例 682



实施例 683



实施例 684

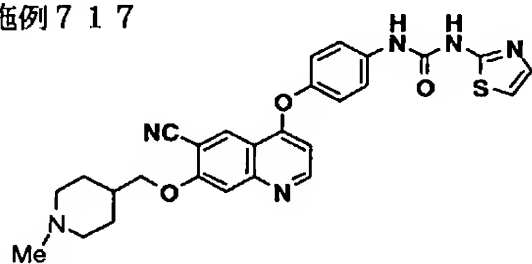


【表 4 9】

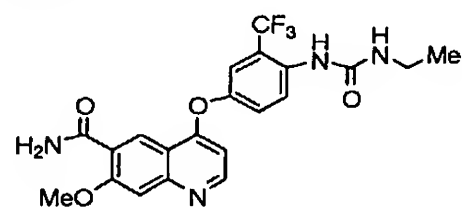
	<p>实施例 6 9 7</p>	<p>实施例 6 9 8</p>
<p>实施例 6 9 9</p>	<p>实施例 7 0 0</p>	<p>实施例 7 0 1</p>
<p>实施例 7 0 2</p>	<p>实施例 7 0 3</p>	<p>实施例 7 0 4</p>
<p>实施例 7 0 5</p>	<p>实施例 7 0 6</p>	<p>实施例 7 0 7</p>
<p>实施例 7 0 8</p>	<p>实施例 7 0 9</p>	<p>实施例 7 1 0</p>
<p>实施例 7 1 1</p>	<p>实施例 7 1 2</p>	<p>实施例 7 1 3</p>
<p>实施例 7 1 4</p>	<p>实施例 7 1 5</p>	<p>实施例 7 1 6</p>

【表 50】

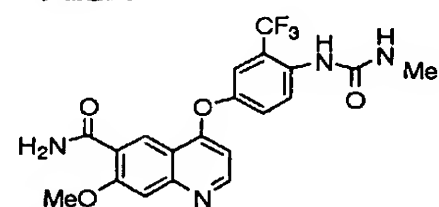
实施例 7 1 7



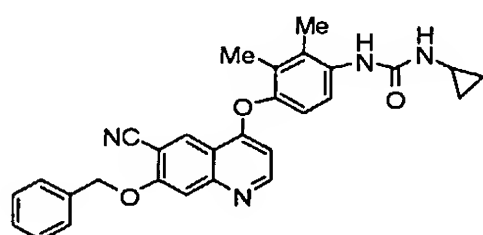
实施例 7 1 8



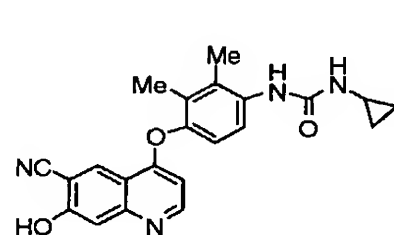
实施例 7 1 9



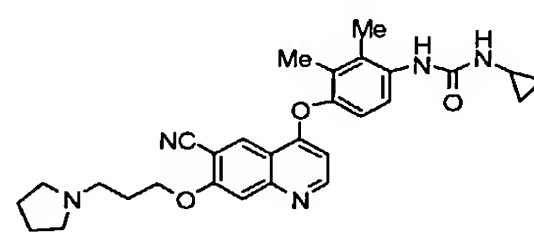
实施例 7 2 0



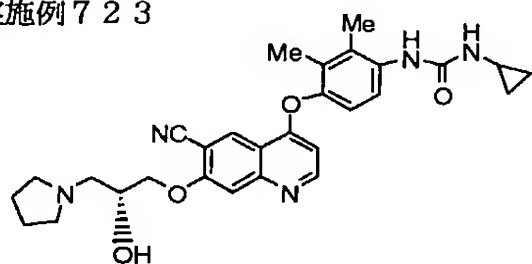
实施例 7 2 1



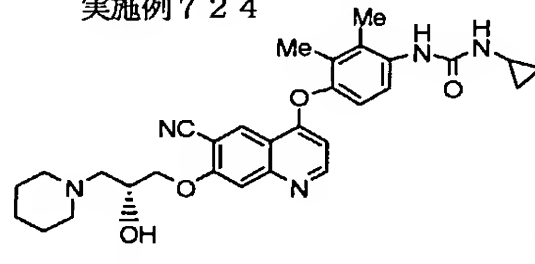
实施例 7 2 2



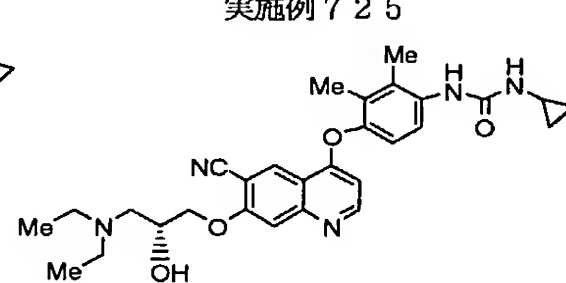
实施例 7 2 3



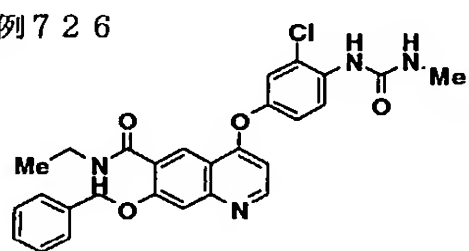
实施例 7 2 4



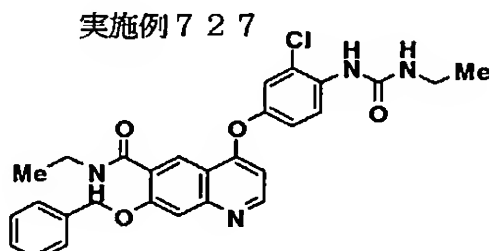
实施例 7 2 5



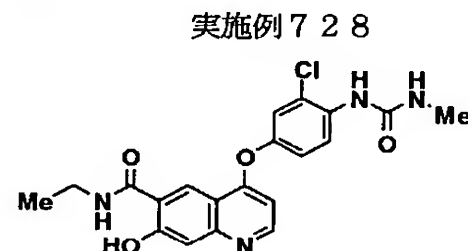
实施例 7 2 6



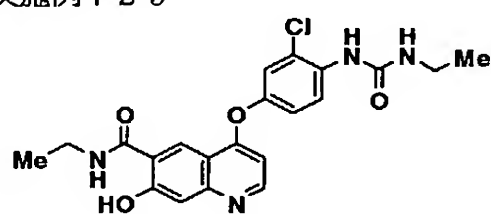
实施例 7 2 7



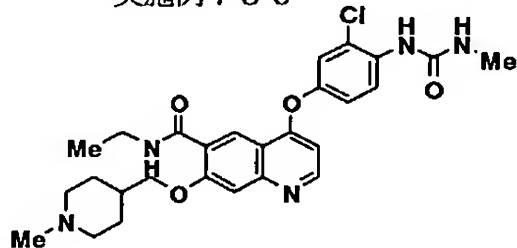
实施例 7 2 8



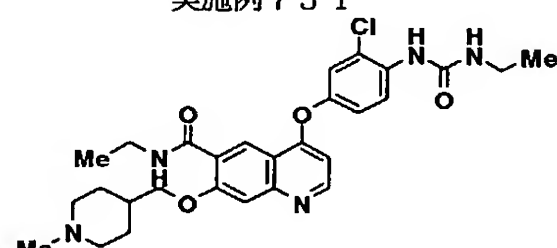
实施例 7 2 9



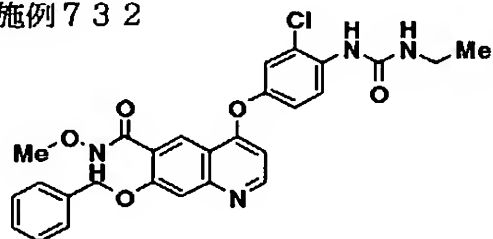
实施例 7 3 0



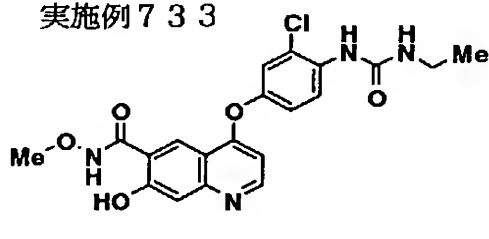
实施例 7 3 1



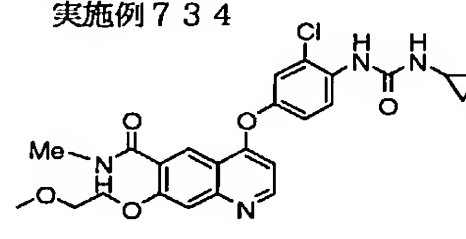
实施例 7 3 2



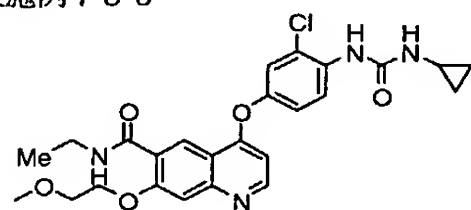
实施例 7 3 3



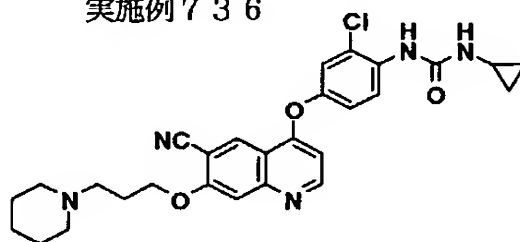
实施例 7 3 4



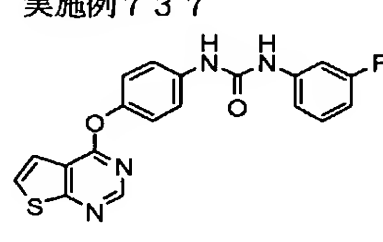
实施例 7 3 5



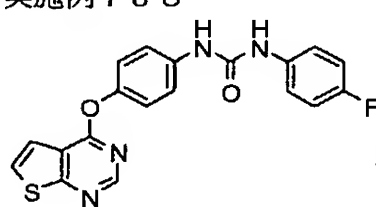
实施例 7 3 6



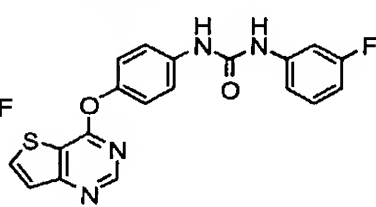
实施例 7 3 7



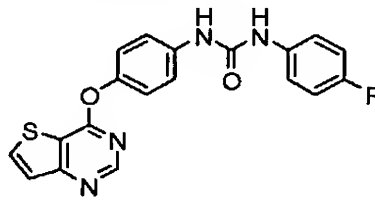
实施例 7 3 8



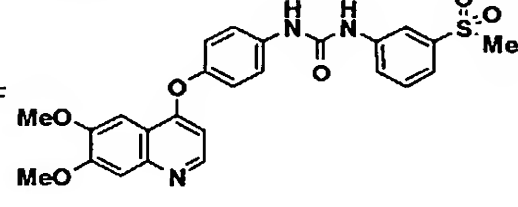
实施例 7 3 9



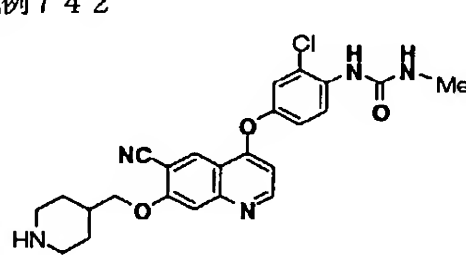
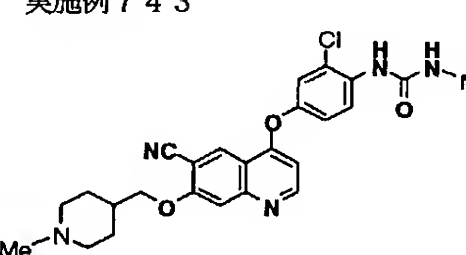
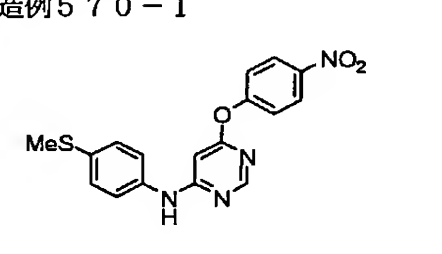
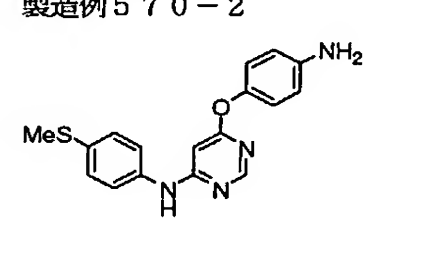
实施例 7 4 0



实施例 7 4 1

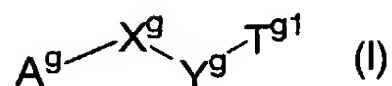


【表 5 1】

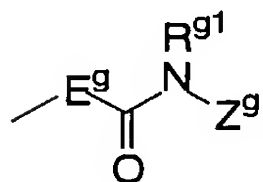
<p>実施例 7 4 2</p> 	<p>実施例 7 4 3</p> 
<p>製造例 5 7 0 - 1</p> 	<p>製造例 5 7 0 - 2</p> 

## 請求の範囲

## 1. 一般式



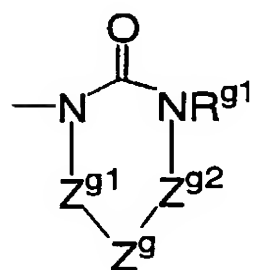
[式中 $A^g$ は、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する； $X^g$ は、単結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $C_{1-6}$ アルキレン基、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ または式 $-N(R^{g3})-$ （式中、 $R^{g3}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基を意味する。）を意味する； $Y^g$ は、それぞれ置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、5ないし14員複素環式基、 $C_{1-8}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、 $C_{6-14}$ アリール $C_{1-6}$ アルキル基、5ないし14員ヘテロアリール $C_{1-6}$ アルキル基、式 $-(CH_2)_gSO_2-$ （式中、 $g$ は1-8の整数を意味する）、式 $-(CH_2)_{fa}-CH=CH-(CH_2)_{fb}-$ （式中、 $fa$ および $fb$ はそれぞれ0、1、2または3を意味する）、式 $-(CH_2)_{fa}-CH=CH-(CH_2)_{fb}-SO_2-$ （式中、 $fa$ および $fb$ はそれぞれ0、1、2または3を意味する）、式 $-(CH_2)_{fa}-C\equiv C-(CH_2)_{fb}-$ （式中、 $fa$ および $fb$ はそれぞれ0、1、2または3を意味する）または式 $-(CH_2)_{fa}-C\equiv C-(CH_2)_{fb}-SO_2-$ （式中、 $fa$ および $fb$ はそれぞれ0、1、2または3を意味する）を意味する； $T^{g1}$ は、（1）一般式



{式中、 $E^g$ は、単結合または式 $-N(R^{g2})-$ を意味する。 $R^{g2}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する。 $R^{g1}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置



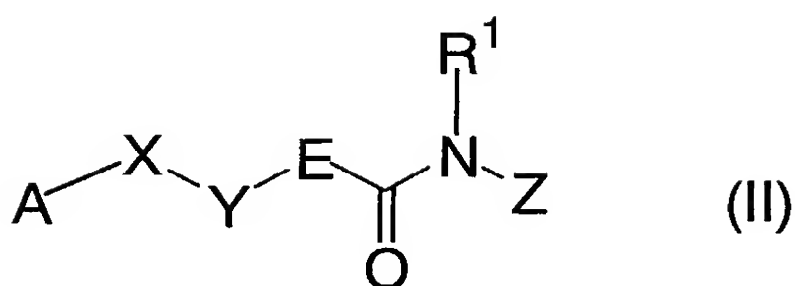
換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基または置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基を意味する。 $Z^g$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-8}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基、式  $-OR^{200}$ 、式  $-SR^{200}$ 、式  $-COR^{200}$ 、式  $-SO_2R^{200}$  (式中、 $R^{200}$  は、水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-8}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基または置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。)、置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基または置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。}、または (2) 一般式



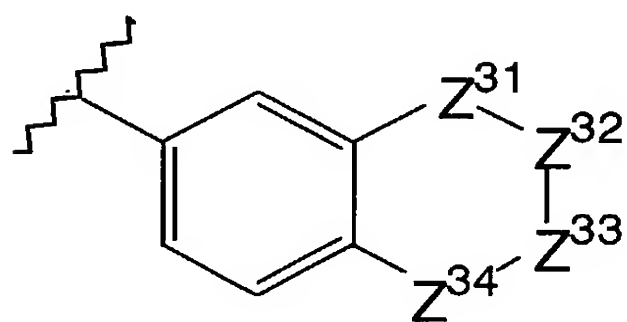
{式中、 $R^{g1}$  および  $Z^g$  は前記  $R^{g1}$  および  $Z^g$  と同意義を意味する。 $Z^{g1}$  および  $Z^{g2}$  は、それぞれ同一でも異なってもよく、(1) 単結合 (2)  $-O-$ 、 $-S-$  および窒素原子から選ばれる 1 以上の原子を鎖の途中もしくは末端に有していてもよく、オキシ基で置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基または (3) 置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基を意味する。} で表される基を意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## 2. 一般式



[式中、Aは、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；Xは、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ または $-SO_2-$ を意味する；Yは、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味する；Eは、単結合または $-NR^2-$ を意味する； $R^1$ および $R^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する；Zは、式 $-Z^{11}-Z^{12}$ （式中、 $Z^{11}$ は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味し、 $Z^{12}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または式



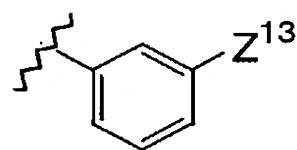
（式中、 $Z^{31}$ 、 $Z^{33}$ および $Z^{34}$ は、それぞれ独立してメチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を意味する。 $Z^{32}$ は単結合、メチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を意味する。）で表される基を意味する。）で表される基を意味する。ただし、Aは、（1）シアノ基、（2）ハロゲン原子、（3）ニトロ基

および (4) 式、 $-V^{X1}-V^{X2}-V^{X22}-V^{X3}$  (式中、 $V^{X1}$ 、 $V^{X2}$  および  $V^{X22}$  は、それぞれ独立して、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-NR^{X1}-$ 、式 $-CONR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}CO-$ 、式 $-SO_2NR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}SO_2-$ 、式 $-O-CO-$ 、式 $-C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)NR^{X2}-$ 、式 $-O-C(O)NR^{X1}-$ 、式 $-O-C(O)O-$ 、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する； $V^{X3}$ 、 $R^{X1}$  および  $R^{X2}$  は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。) からなる群から選ばれる1ないし6個の基で置換されていてもよい。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3. Xが酸素原子または硫黄原子である、請求項2記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

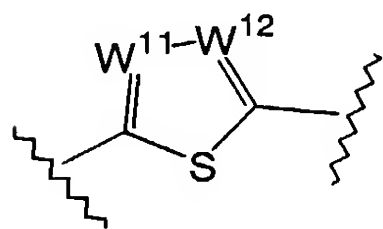
4. Zが置換基を有していてもよいシクロプロピル基、置換基を有していてもよい2-チアゾリル基または式



(式中、 $Z^{13}$ はニトリル基、メチルスルホニル基または $-NHCOCH_3$ 基を意味する。)

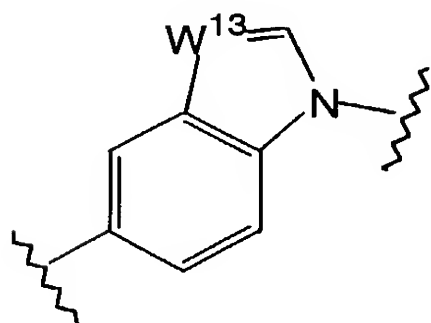
で表される基である、請求項2または3記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5. Eが式 $-NR^2-$ （式中、 $R^2$ は請求項2における $R^2$ と同意義を意味する。）で表される基であり、Yがそれぞれ置換基を有していてもよいフェニル基、ピリジル基または式



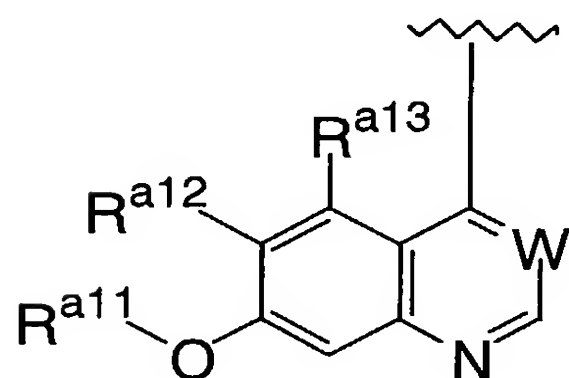
（式中、 $W^{11}$ および $W^{12}$ は、それぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基である、請求項2～4のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

6. Eが単結合であり、Yがさらに置換基を有していてもよい式

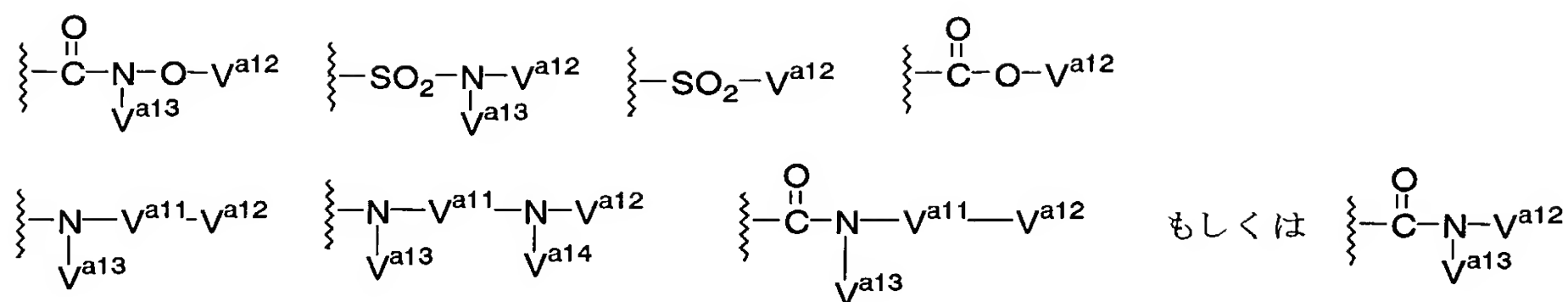


（式中、 $W^{13}$ は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。）で表される基である、請求項2～4のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

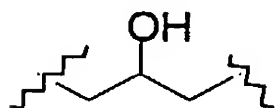
7. Aが、式



[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； $R^{a13}$ は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、アミノ基またはニトロ基を意味する； $R^{a12}$ はシアノ基または式



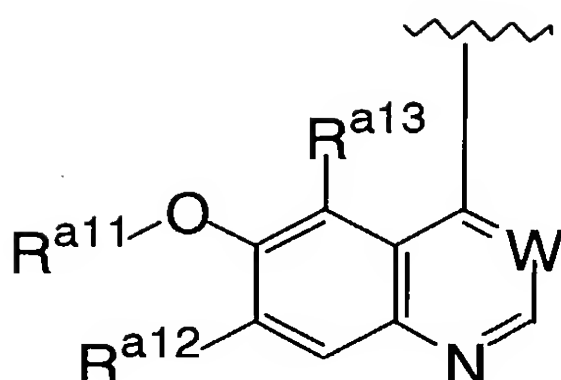
(式中、 $V^{a11}$ は $-\text{CO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を意味する； $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基を意味する； $R^{a11}$ は、式 $-\text{V}^{a21}-\text{V}^{a22}-\text{V}^{a23}$  (式中、 $V^{a21}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキレン基、単結合または式



で表される基を意味する； $V^{a22}$ は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、式 $-\text{CONR}^{a14}-$ 、式 $-\text{SO}_2\text{NR}^{a14}-$ 、式 $-\text{NR}^{a14}\text{SO}_2-$ 、式 $-\text{NR}^{a14}\text{CO}-$ または式 $-\text{NR}^{a14}-$ を意味する (式中、 $R^{a14}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基または置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ 脂環式炭化水素基を意味する。)； $V^{a23}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基を意味する。]

で表される基である、請求項2～6のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

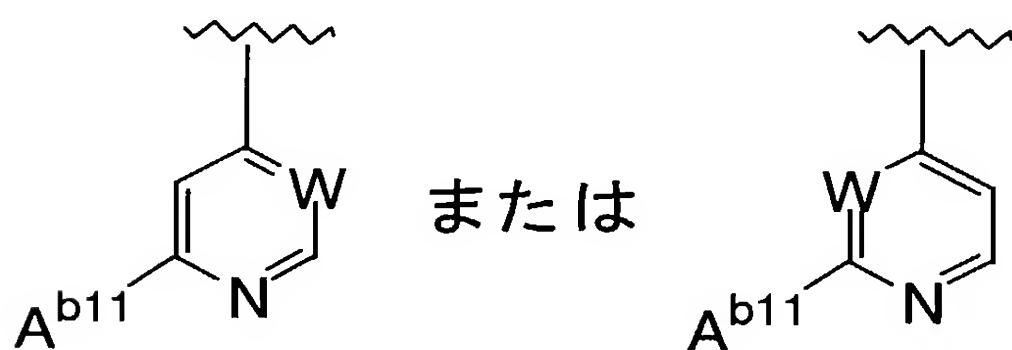
8. Aが、式



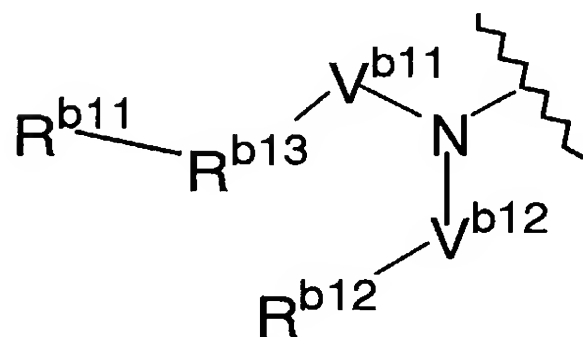
(式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； $R^{a11}$ 、 $R^{a12}$ および $R^{a13}$ は請求項7における $R^{a11}$ 、 $R^{a12}$ および $R^{a13}$ とそれぞれ同意義を意味する。)

で表される基である、請求項2～6のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9. Aが、さらに置換基を有していてもよい式



[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； $A^{b11}$ は(1)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または(2)式

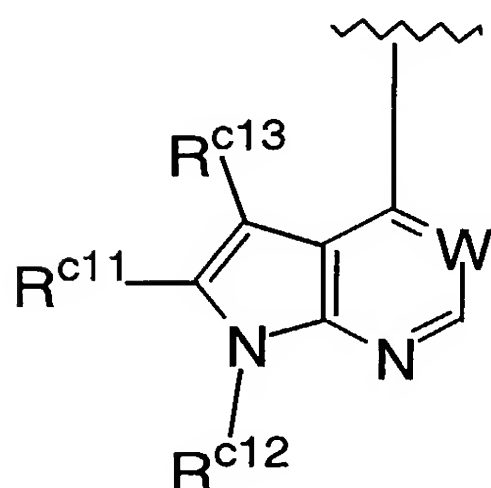


(式中、 $V^{b11}$ および $V^{b12}$ はそれぞれ独立して単結合、 $-SO_2-$ 、 $-NHCO-$ または式 $-(CH_2)_b-CO-$ (式中bは0から6の整数を意味する。)で表される基を意味する； $R^{b13}$ は単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する； $R^{b11}$ および $R^{b12}$ はそれぞれ独立して水素原子、水酸基、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい $C_{1-}$

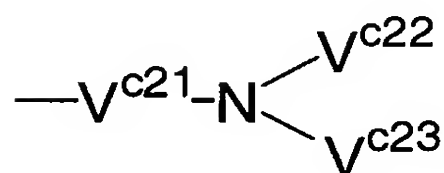
<sub>6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する。)で表される基を意味する。]

で表される基である、請求項2～6のいずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10. Aが、式



[式中、Wは置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する；R<sup>c13</sup>は、(1)水素原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子、(4)ホルミル基、(5)置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、(6)式

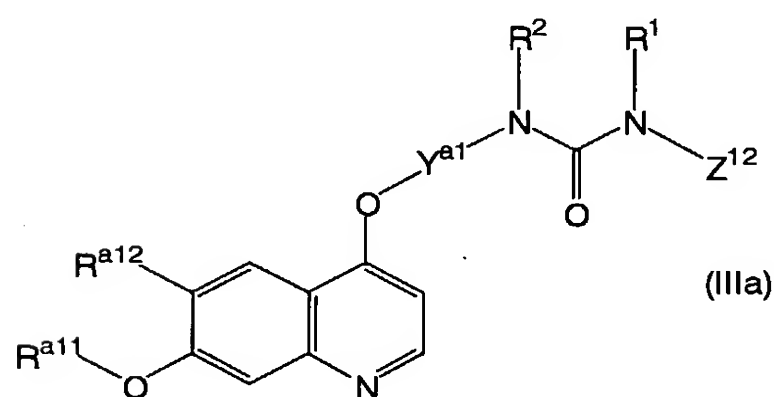


(式中、V<sup>c21</sup>は—CO—またはメチレン基を意味する；V<sup>c22</sup>およびV<sup>c23</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルキニル基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>アリール基を意味する。)で表される基または(7)式—V<sup>c21</sup>—O—V<sup>c22</sup>(式中、V<sup>c21</sup>およびV<sup>c22</sup>は前記V<sup>c21</sup>およびV<sup>c22</sup>と同意義を意味する。)で表される基を意味する；R<sup>c12</sup>は、水素原子、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基または置換

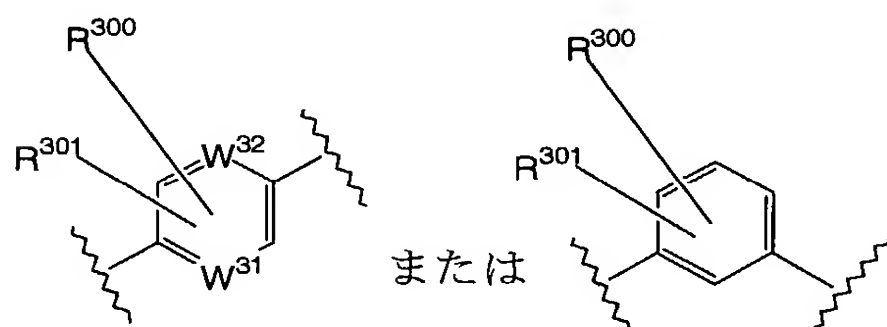
基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基を意味する； $R^{c11}$  は、式  $-V^{c11}-V^{c12}-V^{c13}$ （式中、 $V^{c11}$  は単結合、酸素原子、置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環式基または  $-CO-$  を意味する； $V^{c12}$  は単結合、酸素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基を意味する； $V^{c13}$  は（1）置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、（2）置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、（3）置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、（4）置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基（5）水酸基、（6）カルボキシ基、（7）置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アルコキシカルボニル基、（8）置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基、（9）置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環式基、（10）置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基、（11）式  $-NR^{c21}R^{c22}$ （式中、 $R^{c21}$  および  $R^{c22}$  はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。）で表される基または（12）水素原子を意味する。）で表される基を意味する。]

で表される基である、請求項 2～6 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

### 11. 一般式



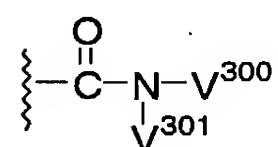
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $Z^{12}$  は請求項 2 における  $R^1$ 、 $R^2$  および  $Z^{12}$  と同意義を意味する。（ただし、 $Z^{12}$  がピラゾリル基である場合は除く。）； $Y^{a1}$  は式



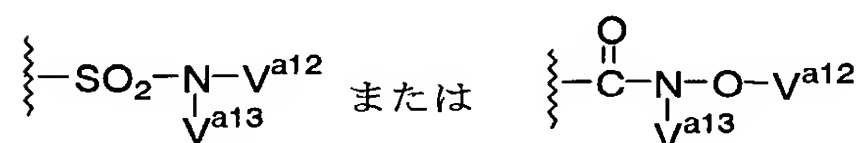
（式中、 $W^{31}$  および  $W^{32}$  はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子



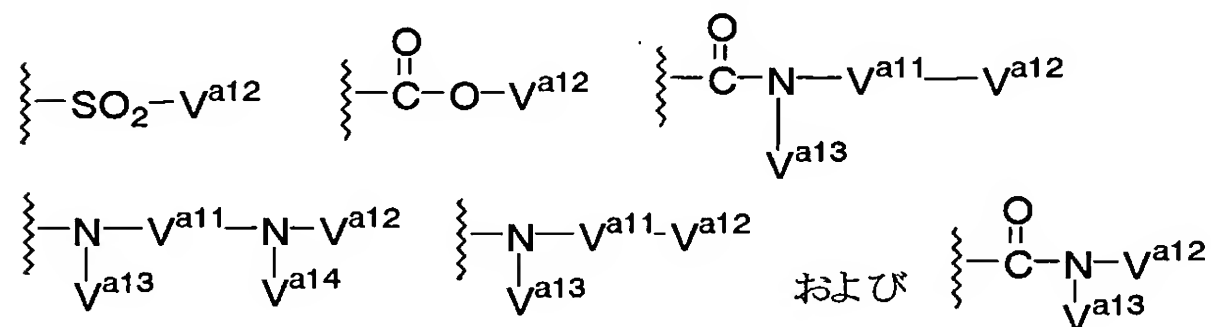
または窒素原子を意味する； $R^{300}$ および $R^{301}$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アルコシカルボニル基、ホルミル基、式



(式中、 $V^{300}$ および $V^{301}$ はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表される基または置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ アシル基を意味する。) で表される基を意味する； $R^{a11}$ および $R^{a12}$ は請求項7における $R^{a11}$ および $R^{a12}$ とそれぞれ同意義を意味する；ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1)  $R^{a12}$ が式



(式中、 $V^{a12}$ および $V^{a13}$ は請求項7における $V^{a12}$ および $V^{a13}$ とそれぞれ同意義を意味する。) で表される基を意味し、 $R^1$ および $R^2$ が水素原子を意味し、かつ $Z^{12}$ が $C_{6-14}$ アリール基、6ないし14員複素環式基または6ないし14員芳香族複素環式基を意味する場合、(2)  $R^{a12}$ が式

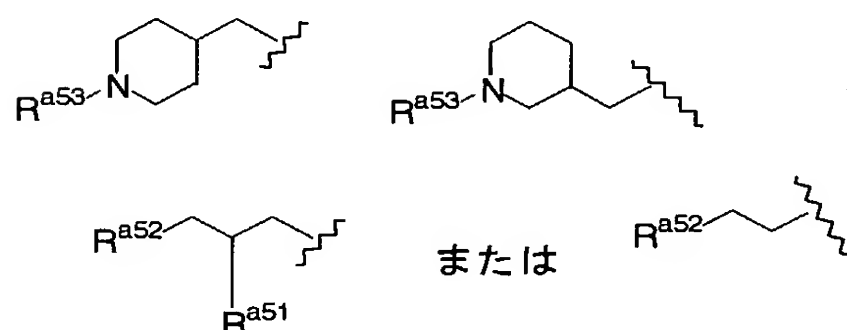


(式中、 $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ は請求項7における $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味し、 $R^2$ が水素原子を意味し、かつ $Z^{12}$ が(a)  $C_{6-14}$ アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(e) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で

置換された  $C_{2-6}$  アルケニル基、(f) 5 ないし 10 員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル基または (g) 5 ないし 10 員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基を意味する場合。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

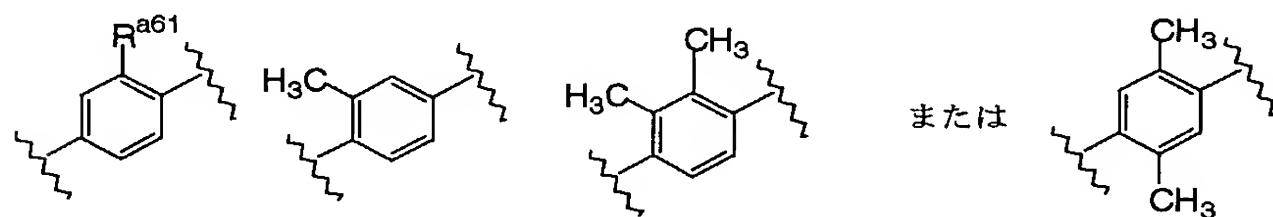
12.  $R^{a11}$  が、メチル基、2-メトキシエチル基、式



(式中、 $R^{a53}$  はメチル基、シクロプロピルメチル基またはシアノメチル基を意味する； $R^{a51}$  は水素原子、フッ素原子または水酸基を意味する； $R^{a52}$  は、1-ピロリジニル基、1-ピペリジニル基、4-モルフォリニル基、ジメチルアミノ基またはジエチルアミノ基を意味する。) で表される基である、請求項 11 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

13.  $Z^{12}$  が、メチル基、エチル基、シクロプロピル基、2-チアゾリル基または 4-フルオロフェニル基である、請求項 11 または 12 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

14.  $Y^{a1}$  が、式

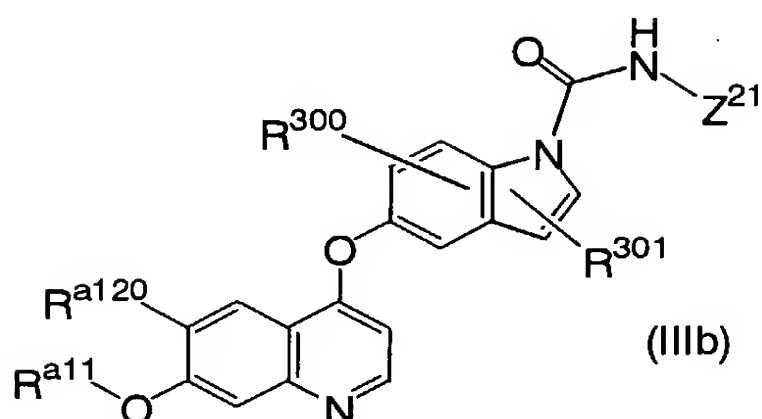


(式中、 $R^{a61}$  は水素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、塩素原子またはフッ素原子を意味する。) で表される基である、請求項 11～13 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

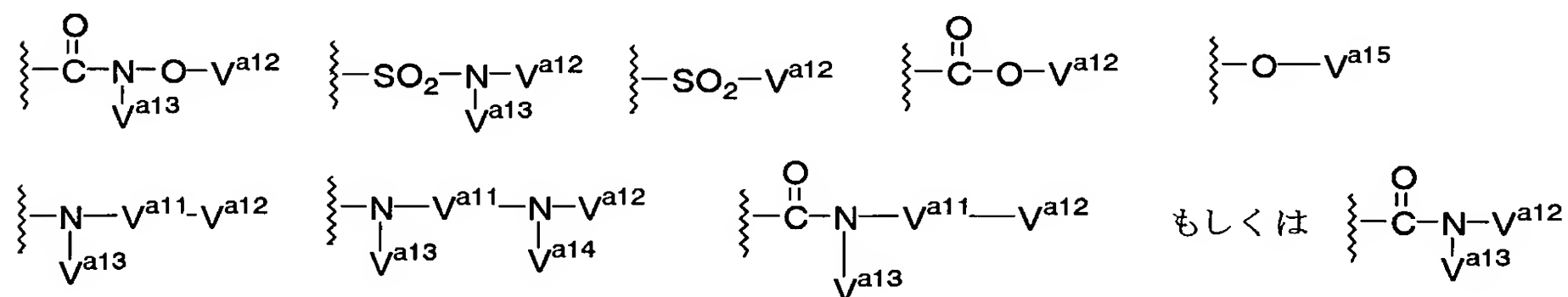
15.  $R^{a12}$  が、シアノ基または式  $-CONHR^{a62}$  (式中、 $R^{a62}$  は水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルコキシ基を意味する。) で表される基であ

る、請求項 11～14 のいずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

### 16. 一般式

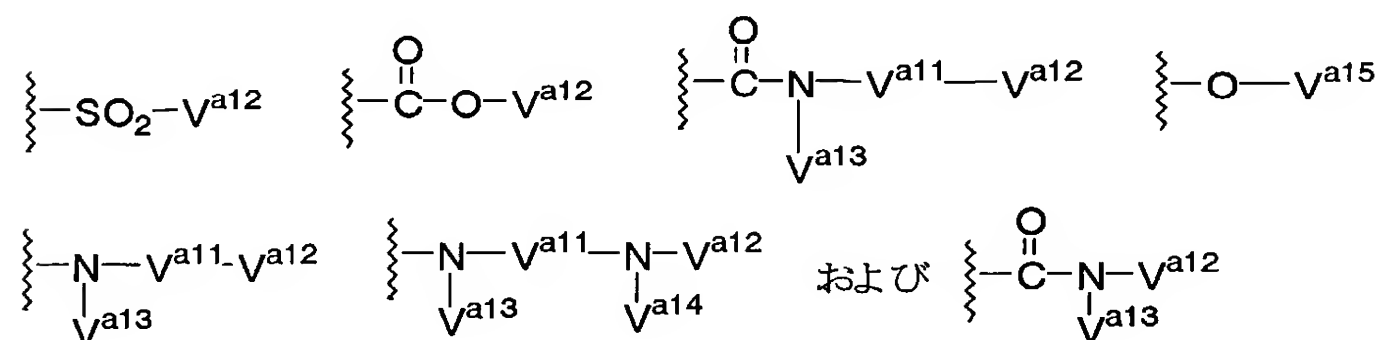


(式中  $Z^{21}$  は水素原子、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基または置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基を意味する；  
 $R^{a120}$  は、シアノ基または式



(式中、 $V^{a15}$  は置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基を意味する。 $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$  および  $V^{a14}$  は請求項 7 における  $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$  および  $V^{a14}$  とそれぞれ同意義を意味する。) で表わされる基を意味する；

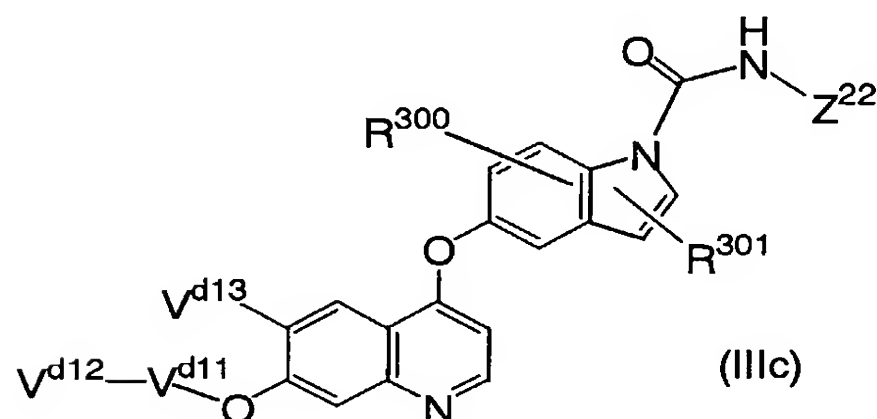
$R^{300}$  および  $R^{301}$  は請求項 11 における  $R^{300}$  および  $R^{301}$  とそれぞれ同意義を意味する； $R^{a11}$  は請求項 7 における  $R^{a11}$  とそれぞれ同意義を意味する；ただし、 $R^{a120}$  が式



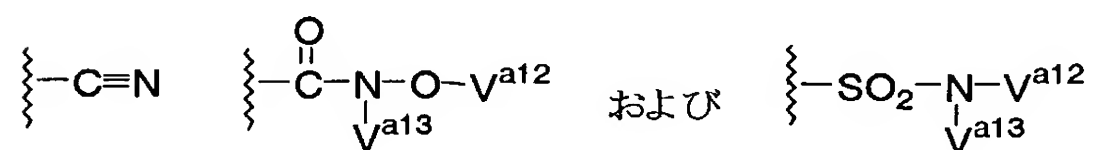
(式中、 $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ は請求項7における $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ とそれぞれ同意義を意味する。 $V^{a15}$ は前記定義と同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味し、かつ $Z^{21}$ が (a)  $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、(b) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(c) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルケニル基または (d) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルキニル基を意味する場合を除く。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

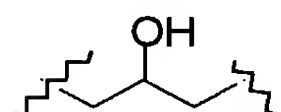
### 17. 一般式



(式中、 $Z^{22}$ は置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する； $R^{300}$ および $R^{301}$ は請求項11における $R^{300}$ および $R^{301}$ とそれぞれ同意義を意味する； $V^{d13}$ は式



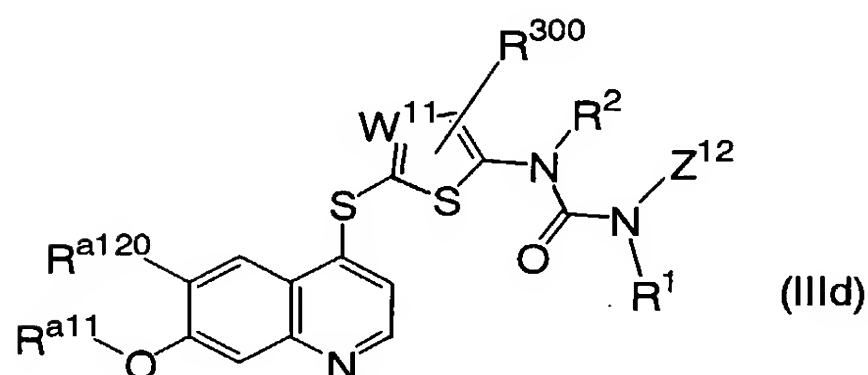
(式中、 $V^{a12}$ および $V^{a13}$ は請求項7における $V^{a12}$ および $V^{a13}$ とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する； $V^{d11}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、または式



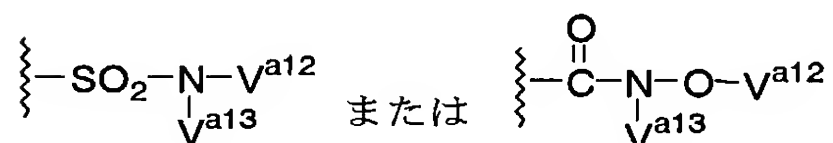
で表される基を意味する； $V^{d12}$ は (1) 式 $\text{---NR}^{d11}\text{R}^{d12}$  (式中、 $R^{d11}$ および $R^{d12}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリ

ール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する。)で表される基または(2)置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基を意味する。)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

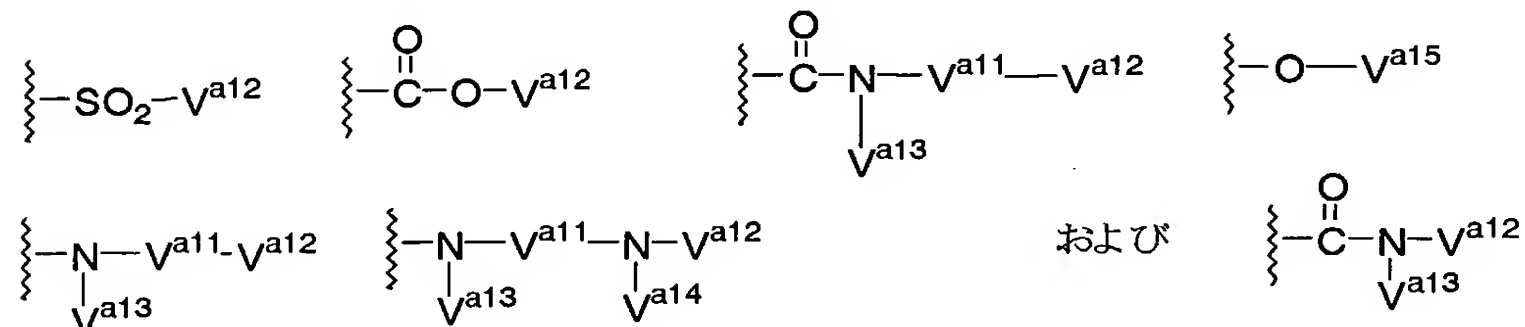
### 18. 一般式



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $Z^{12}$ は請求項2における $R^1$ 、 $R^2$ および $Z^{12}$ とそれぞれ同意義を意味する； $W^{11}$ は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する； $R^{300}$ は請求項11における $R^{300}$ と同意義を意味する； $R^{a11}$ は請求項7における $R^{a11}$ と同意義を意味する； $R^{a120}$ は請求項16における $R^{a120}$ と同意義を意味する；ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。(1) $R^{a120}$ が式



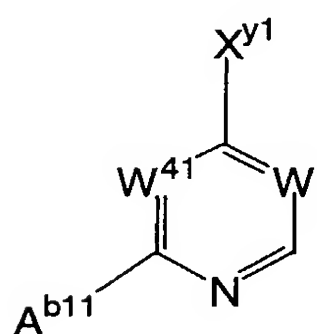
(式中、 $V^{a12}$ および $V^{a13}$ は請求項7における $V^{a12}$ および $V^{a13}$ とそれぞれ同意義を意味する。)で表される基を意味し、 $R^1$ および $R^2$ が水素原子を意味し、かつ $Z^{12}$ が $C_{6-14}$ アリール基、6ないし14員複素環式基または6ないし14員芳香族複素環式基を意味する場合、(2) $R^{a120}$ が式



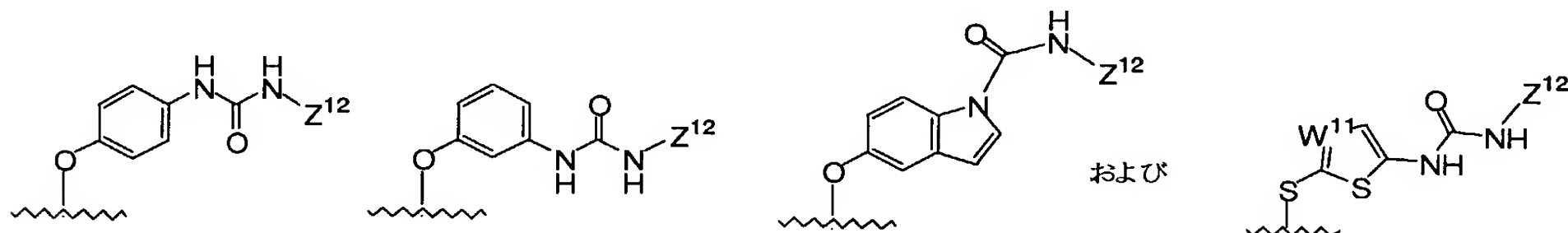
(式中、 $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ は請求項7における $V^{a11}$ 、 $V^{a12}$ 、 $V^{a13}$ および $V^{a14}$ とそれぞれ同意義を意味する。 $V^{a15}$ は請求項16における $V^{a15}$ と同意義を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味し、 $R^2$ が水素原

子を意味し、かつ  $Z^{12}$  が (a)  $C_{6-14}$  アリール基、(b) 5 ないし 14 員複素環式基、(c) 5 ないし 14 員芳香族複素環式基、(d) 5 ないし 10 員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、(e) 5 ないし 10 員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル基、(f) 5 ないし 10 員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル基または (g) 5 ないし 10 員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基を意味する場合。) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

### 19. 一般式

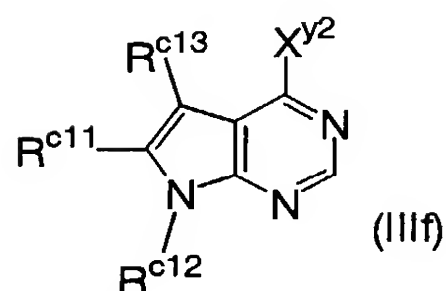


(式中、 $W^{41}$  および  $W$  はそれぞれ独立して置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。ただし  $W^{41}$  および  $W$  がともに窒素原子である場合は除く； $X^{y1}$  はそれぞれ置換基を有していてもよい式

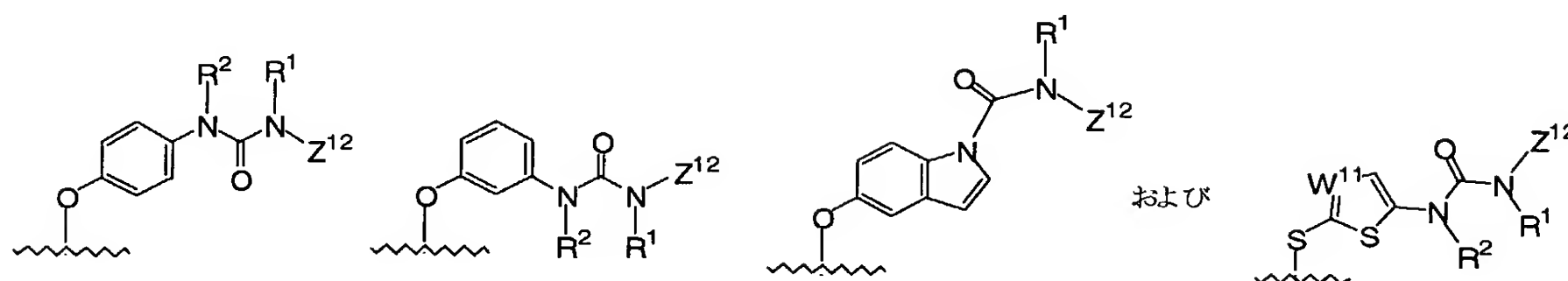


(式中、 $Z^{12}$  は請求項 2 における  $Z^{12}$  と同意義を意味する； $W^{11}$  は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する； $A^{b11}$  は請求項 9 における  $A^{b11}$  と同意義を意味する) で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

### 20. 一般式

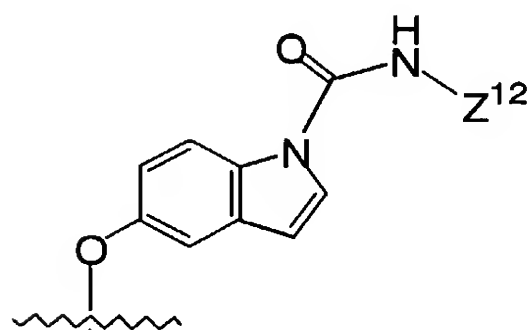


(式中、 $R^{c13}$ は請求項10における $R^{c13}$ と同意義を意味する。 $X^{y2}$ はそれぞれ置換基を有していてもよい式



(式中、 $Z^{12}$ 、 $R^1$ および $R^2$ は請求項2における $Z^{12}$ 、 $R^1$ および $R^2$ とそれぞれ同意義を意味する； $W^{11}$ は置換基を有していてもよい炭素原子または窒素原子を意味する。) からの群から選ばれる基を意味する。 $R^{c11}$ および $R^{c12}$ は、請求項10における $R^{c11}$ および $R^{c12}$ とそれぞれ同意義を意味する。ただし、上記定義において以下の(1)の場合または(2)の場合の化合物は除かれる。

(1)  $R^1$ および $R^2$ が水素原子であり、 $Z^{12}$ が(a)  $C_{6-14}$ アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{1-6}$ アルキル基、(d) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルケニル基、(e) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{2-6}$ アルキニル基または(f) 5ないし10員複素環式基または $C_{5-10}$ 脂環式炭化水素基で置換された $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基を意味する場合である場合、(2)  $X^{y2}$ が式

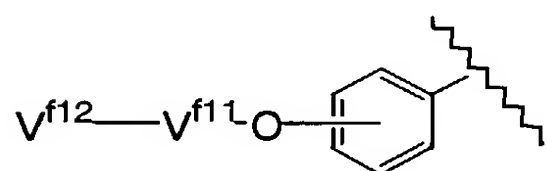


(式中、 $Z^{12}$ は(a)  $C_{6-14}$ アリール基、(b) 5ないし14員複素環式基、(c) 5ないし14員芳香族複素環式基、(d) 5ないし10員複素環式基また

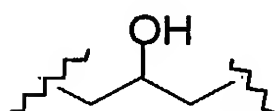
は  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{1-6}$  アルキル基、(e) 5 ないし 10 員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{2-6}$  アルケニル基、(f) 5 ないし 10 員複素環式基または  $C_{5-10}$  脂環式炭化水素基で置換された  $C_{2-6}$  アルキニル基または (g)  $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基を意味する。) で表される基である場合。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

21.  $R^{c11}$  が、式



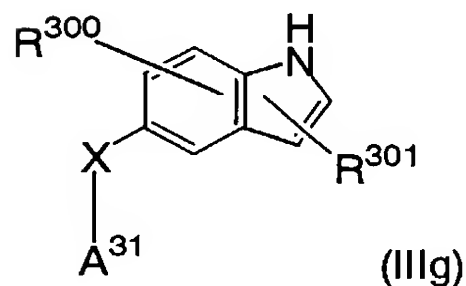
(式中、 $V^{f11}$  は単結合、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基または式



で表される基を意味する； $V^{f12}$  は (1) 水素原子、(2) 水酸基、(3) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員複素環式基、(4) 置換基を有していてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環式基、(5) 置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基または (6) 式  $-NR^{f21}R^{f22}$  (式中、 $R^{f21}$  および  $R^{f22}$  はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。) で表される基を意味する。)

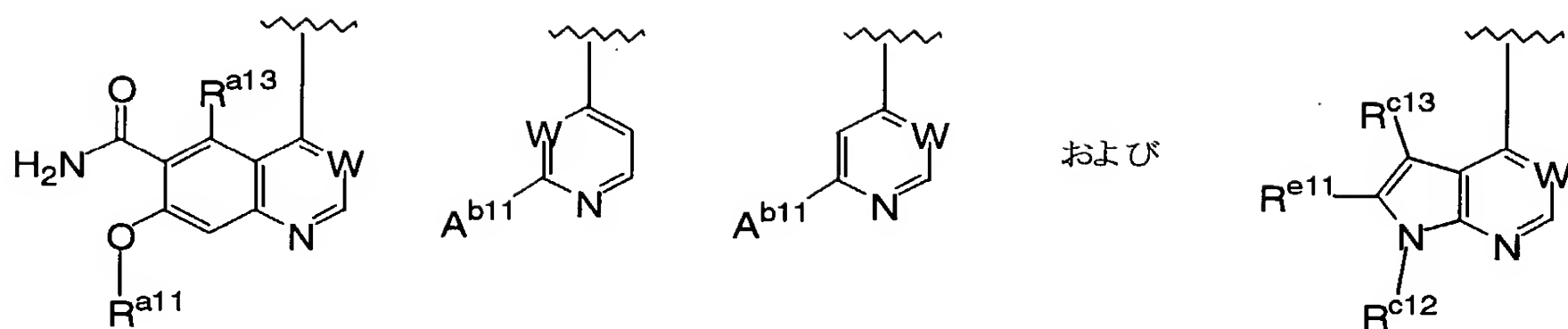
で表される基である、請求項 10 または 20 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

22. 一般式

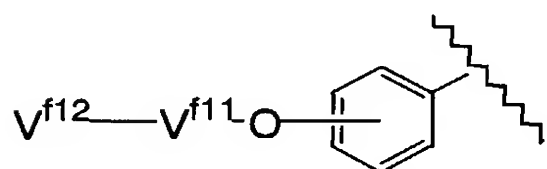


[式中、X は請求項 2 における X と同意義を意味する； $R^{300}$  および  $R^{301}$  は請求項 11 における  $R^{300}$  および  $R^{301}$  とそれぞれ同意義を意味する； $A^{31}$  は、式





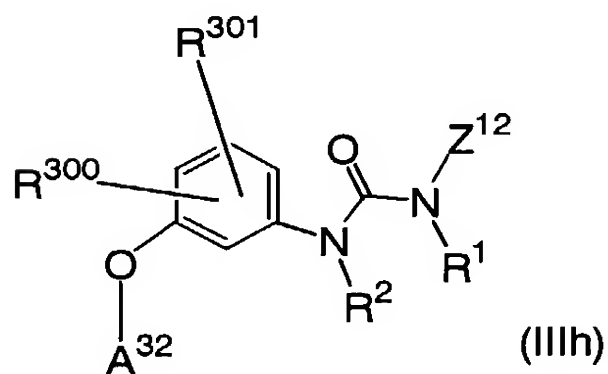
(式中、 $R^{c13}$ は請求項10における $R^{c13}$ と同意義を意味する。 $W$ 、 $R^{a11}$ および $R^{a13}$ は請求項7における $W$ 、 $R^{a11}$ および $R^{a13}$ とそれぞれ同意義を意味する； $A^{b11}$ は請求項9における $A^{b11}$ と同意義を意味する； $R^{c12}$ は請求項10における $R^{c12}$ とそれぞれ同意義を意味する； $R^{e11}$ は式



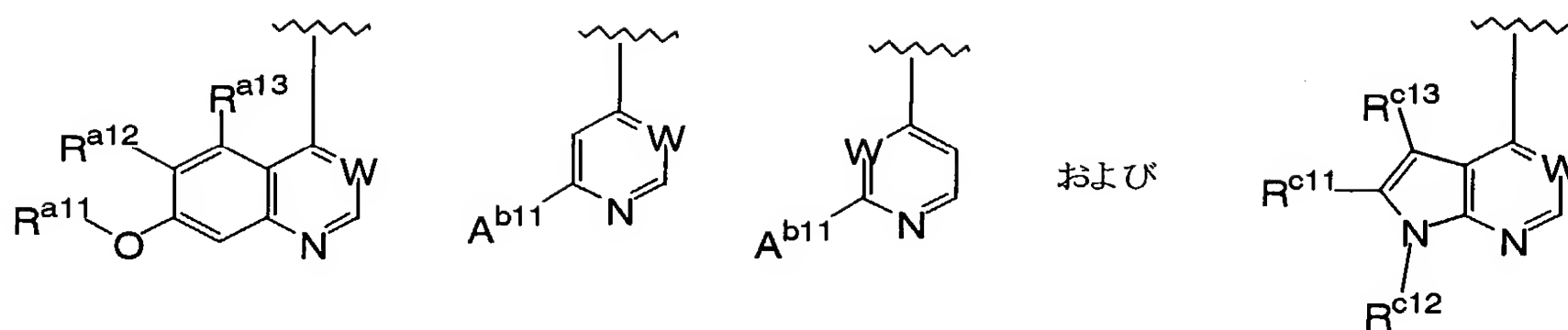
(式中、 $V^{f11}$ および $V^{f12}$ は請求項21における $V^{f11}$ および $V^{f12}$ とそれぞれ同意義を意味する。ただし $V^{f12}$ が水素原子である場合は除く)で表される基を意味する。)からなる群から選ばれる基を意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

### 23. 一般式



(式中、 $Z^{12}$ 、 $R^1$ および $R^2$ は請求項2における $Z^{12}$ 、 $R^1$ および $R^2$ とそれぞれ同意義を意味する； $R^{300}$ および $R^{301}$ は請求項11における $R^{300}$ および $R^{301}$ とそれぞれ同意義を意味する； $A^{32}$ は、式



(式中、 $R^{c13}$ は請求項10における $R^{c13}$ と同意義を意味する。 $W$ 、 $R^{a11}$ 、 $R^{a12}$ および $R^{a13}$ は請求項7における $W$ 、 $R^{a11}$ 、 $R^{a12}$ および $R^{a13}$ とそれぞれ同意義を意味する； $A^{b11}$ は請求項9における $A^{b11}$ と同意義を意味する； $R^{c11}$ および $R^{c12}$ は請求項10における $R^{c11}$ および $R^{c12}$ とそれぞれ同意義を意味する。) からなる群から選ばれる基を意味する。)

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

24. 前記化合物が、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-ピリジル)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-2-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(1,2,3-トリアゾール-1-イル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-シアノフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア

、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(1,3-チアゾール-2-イル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-シクロプロピルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-シクロプロピルメチルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ)キノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(1-(4-エチルピペラジノ))プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-シアノプロポキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(メチルスルホニル)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア

、N-(4-(6-シアノ-7-(3-メトキシカルボニルプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-カルボキシプロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(4-メトキシフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-(メチルスルホニル)フェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(ジエチルアミノ)プロポキシ)-4-キノリルオキシ)フェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-フェニルウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(3-(4-モルホリノ)プロポキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-キノリル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシフェニル)-N'-(3-アセトアミドフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-ベンジルオキシ-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-フェニルウレア、4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-(2-メトキシエトキシ)-4-(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((アニリノカルボニル)アミノ)-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((4-フルオロアニリノ)カルボニル)アミノフェノキシ

)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((シクロプロピル  
 アミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メトキシエトキシ)-6-  
 キノリンカルボキサミド、7-メトキシ-4-(4-((1,3-チアゾール-  
 2-イルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミ  
 ド、4-(4-((2,4-ジフルオロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フル  
 オロフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((  
 シクロプロピルアミノ)カルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-  
 キノリンカルボキサミド、4-(5-((アニリノカルボニル)アミノ)-2-ピ  
 リジルオキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-(ア  
 ニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-メトキシ-6-キノリンカルボキ  
 サミド、4-(4-(アニリノカルボニル)アミノフェノキシ)-7-(2-メ  
 トキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((2,4-ジフル  
 オロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メ  
 トキシエトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、4-(4-((4-フルオロア  
 ニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-(2-メトキシ  
 エトキシ)-6-キノリンカルボキサミド、7-(2-メトキシエトキシ)-4-  
 -(4-((1,3-チアゾール-2-イルアミノ)カルボニル)アミノ-3-フル  
 オロフェノキシ)-6-キノリンカルボキサミドおよび4-(4-((4-フル  
 オロアニリノ)カルボニル)アミノ-3-フルオロフェノキシ)-7-メトキシ  
 -6-キノリンカルボキサミドから選ばれるいずれか1の化合物である、請求項  
 1または2記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水  
 和物。

25. 前記化合物が、N-(4-(6-シアノ-7-(2-メトキシエトキシ)  
 )-4-キノリル)オキシ-2-フルオロフェニル)-N'-(4-フルオロフ  
 ェニル)ウレア、N-(2-クロロ-4-((6-シアノ-7-((1-メチル-  
 4-ピペリジル)メトキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニル)-N'-シク  
 ロプロピルウレア、N-(4-((6-シアノ-7-(((2R)-3-(ジエチル  
 アミノ)-2-ヒドロキシプロピル)オキシ)-4-キノリル)オキシ)フェニ  
 ル)-N'-(4-フルオロフェニル)ウレア、N-(4-((6-シアノ-7-

(((2R) — 2 — ヒドロキシ — 3 — (1 — ピロリジノ) プロピル) オキシ) — 4 —  
 キノリル) オキシ) フェニル) — N' — (4 — フルオロフェニル) ウレア、N  
 — {4 — [6 — シアノ — 7 — (2 — ヒドロキシ — 3 — ピロリジン — 1 — イル — プ  
 ロボキシ) — キノリン — 4 — イロキシ] — 2 — メチルフェニル} — N' — シクロ  
 プロピル — ウレア、4 — (4 — (4 — フルオロアニリノ) カルボニル) — 4 — メ  
 チルアミノフェノキシ) — 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、4 — (3 —  
 クロロ — 4 — (シクロプロピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 —  
 メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、4 — (3 — クロロ — 4 — (シクロプロ  
 ピルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) — 7 — (2 — メトキシエトキシ)  
 — 6 — キノリンカルボキサミド、N 6 — シクロプロピル — 4 — (3 — クロロ — 4 —  
 ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 7 — メトキ  
 シ — 6 — キノリンカルボキサミド、N 6 — (2 — メトキシエチル) — 4 — (3 —  
 クロロ — 4 — ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) —  
 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、N 6 — (2 — ピリジル) — 4 — (3 —  
 クロロ — 4 — ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)  
 — 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、N 6 — (2 — フルオロエチル)  
 — 4 — (3 — クロロ — 4 — ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ)  
 フェノキシ) — 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、N 6 — メトキシ —  
 4 — (3 — クロロ — 4 — ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェ  
 ノキシ) — 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、N 6 — メチル — 4 — (3 —  
 クロロ — 4 — ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ)  
 — 7 — メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、N 6 — エチル — 4 — (3 — ク  
 ロロ — 4 — ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) — 7 —  
 メトキシ — 6 — キノリンカルボキサミド、6 — カルバモイル — 4 — (1 — エチル  
 カルバモイル — 1 H — インドール — 5 — イルオキシ) — 7 — メトキシキノリン、  
 6 — カルバモイル — 7 — メトキシ — 4 — (1 — プロピルカルバモイル — 1 H — イ  
 ンドール — 5 — イルオキシ) キノリン、6 — カルバモイル — 7 — メトキシ — 4 —  
 [1 — (1 — メチル) エチルカルバモイル — 1 H — インドール — 5 — イルオキシ]  
 キノリン、N 4 — (4 — {4 — [(アニリノカルボニル) アミノ] — 3 — クロロ

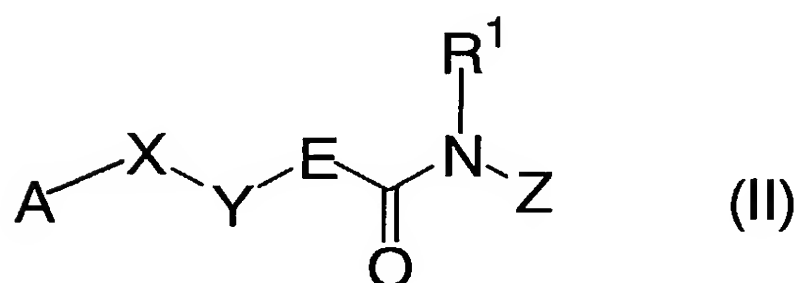
フェノキシ} - 2 - ピリジル) - 1 - メチル - 4 - ピペリジンカルボキサミド、  
 N 1 - フェニル - 3 - クロロ - 5 - [(2 - {(1 - メチル - 4 - ピペリジル) カ  
 ルボニル} アミノ} - 4 - ピリジル) オキシ] - 1 H - 1 - インドールカルボキ  
 サミド、N 4 - [4 - (3 - クロロ - 4 - {(4 - フルオロアニリノ) カルボニ  
 ル} アミノ} フェノキシ) - 2 - ピリジル] - 1 - メチル - 4 - ピペリジンカル  
 ボキサミド、1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - [4 - (2 - ジエチルアミノエトキ  
 シ) - フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ}  
 フェニル) - 3 - シクロプロピルウレア、1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - [4 -  
 ((2 R) - 2 - ヒドロキシ - 3 - ジエチルアミノプロポキシ) - フェニル] - 7  
 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - シ  
 クロプロピルウレア、1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - [4 - ((2 R) - 2 - ヒ  
 ドロキシ - 3 - ピロリジンプロポキシ) - フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3  
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - シクロプロピルウレア  
 、および 1 - (2 - クロロ - 4 - {6 - [4 - (2 - ジエチルアミノプロポキシ  
 ) - フェニル] - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ} フ  
 ェニル) - 3 - シクロプロピルウレアから選ばれるいずれか 1 の化合物である、請  
 求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれら  
 の水和物。

26. 前記化合物が、4 - (3 - クロロ - 4 - (シクロプロピルアミノカルボ  
 ニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミド、4 -  
 (3 - クロロ - 4 - (エチルアミノカルボニル) アミノフェノキシ) - 7 - メト  
 キシ - 6 - キノリンカルボキサミド、N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 -  
 ((シクロプロピルアミノ) カルボニル) アミノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ  
 - 6 - キノリンカルボキサミド、4 - (3 - クロロ - 4 - (メチルアミノカルボ  
 ニル) アミノフェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドおよび  
 N 6 - メトキシ - 4 - (3 - クロロ - 4 - ((エチルアミノ) カルボニル) アミ  
 ノ) フェノキシ) - 7 - メトキシ - 6 - キノリンカルボキサミドから選ばれるい  
 ずれか 1 の化合物である、請求項 1 または 2 記載の化合物もしくはその薬理学的  
 に許容される塩またはそれらの水和物。

27. 請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする医薬。

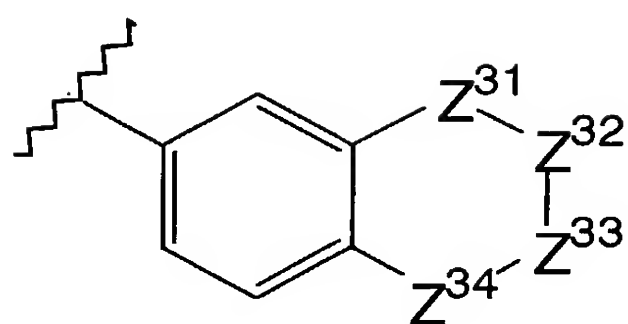
28. 請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害活性に基づく医薬。

29. 一般式



[式中、Aは、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する；Xは、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{SO}-$ または $-\text{SO}_2-$ を意味する；Yは、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキレン基を意味する；Eは、単結合または $-\text{NR}^2-$ を意味する； $\text{R}^1$ および $\text{R}^2$ はそれぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-7}$ アシル基または置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-7}$ アルコキシカルボニル基を意味する；Zは、式 $-\text{Z}^{11}-\text{Z}^{12}$ （式中、 $\text{Z}^{11}$ は単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキレン基を意味し、 $\text{Z}^{12}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または式





(式中、 $Z^{31}$ 、 $Z^{33}$ および $Z^{34}$ は、それぞれ独立してメチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ 、を意味する。 $Z^{32}$ は単結合、メチレン基、 $-CO-$ 、 $-NH-$ または $-O-$ を意味する。)で表される基を意味する。)で表される基を意味する。ただし、 $A$ は、(1)シアノ基、(2)ハロゲン原子、(3)ニトロ基および(4)式 $-V^{X1}-V^{X2}-V^{X22}-V^{X3}$ (式中、 $V^{X1}$ 、 $V^{X2}$ および $V^{X22}$ はそれぞれ独立して、単結合、酸素原子、硫黄原子、 $-CO-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、式 $-NR^{X1}-$ 、式 $-CONR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}CO-$ 、式 $-SO_2NR^{X1}-$ 、式 $-NR^{X1}SO_2-$ 、 $-O-CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)O-$ 、式 $-NR^{X1}C(O)NR^{X2}-$ 、式 $-O-C(O)NR^{X1}-$ 、 $-O-C(O)O-$ 、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基または置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基を意味する； $V^{X3}$ 、 $R^{X1}$ および $R^{X2}$ は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ 脂環式炭化水素基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ アリール基、置換基を有していてもよい5ないし14員複素環式基、置換基を有していてもよい5ないし14員芳香族複素環式基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基を意味する。)からなる群から選ばれる1ないし6個の基で置換されていてもよい。]

で表される化合物もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物と、薬理学的に許容されうる担体とを含む医薬組成物。

30. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用が有効な疾患に対す

る予防・治療剤。

31. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管新生阻害剤。

32. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする抗腫瘍剤。

33. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする血管腫治療剤。

34. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする癌転移抑制剤。

35. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする網膜血管新生症治療剤または糖尿病性網膜症治療剤。

36. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする炎症性疾患治療剤。

37. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、変形性関節炎、リウマチ性関節炎、乾せん、または遅延性過敏反応からなる炎症性疾患治療剤。

38. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とするアテローム性動脈硬化症治療剤。

39. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、膵臓癌治療剤、胃癌治療剤、大腸癌治療剤、乳癌治療剤、前立腺癌治療剤、肺癌治療剤、腎癌治療剤、脳腫瘍治療剤、血液癌治療剤または卵巣癌治療剤。

40. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物を有効成分とする、血管新生阻害作用に基づく抗腫瘍剤。

41. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、血管新生阻害作用が有効な疾患を予防・治療する方法。

42. 請求項1または2記載の化合物、もしくはその薬理学的に許容される塩

またはそれらの水和物を、血管新生阻害作用が有効な疾患に対する予防・治療剤の製造に用いること。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/74, 75, 215/48, 239/47, 401/12, 14, 413/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 14, 471/14, 491/048, 495/04, A61K31/4709, 47, 5377, 496, 4545, 519, 44, 437, 4439, 505, A61P9/00, 10, 35/00, 27/02, 29/00, 19/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D213/00-75, 215/00-48, 239/00-47, 401/00-14, 413/00-12, 405/00-12, 409/00-12, 413/00-12, 417/00-14, 471/00-14, 491/00-048, 495/00-04, A61K31/00-5377, A61P9/00-10, 35/00, 27/00-02, 29/00, 19/00-02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-158149 A (Kirin Brewery Company, Limited), 15 June, 1999 (15.06.99), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
X	WO 00/43366 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 27 July, 2000 (27.07.00), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
X, Y	WO 97/17329 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 15 May, 1997 (15.05.97), Full text	1-5, 27-40, 42
A	& EP 860433 A1 & US 6143764 A	6-26
PX, PY	WO 01/47931 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 05 July, 2001 (05.07.01), Full text	1-5, 27-40, 42
PA	(Family: none)	6-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
21 December, 2001 (21.12.01)

Date of mailing of the international search report  
15 January, 2002 (15.01.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX, PY	WO 01/47890 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 05 July, 2001 (05.07.01), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26
Y	SPACEY, G. D., UINGS, I. J., SLATER, M., HIRST, S., BONSER, R. W., "Indolocarbazoles: Potent and Selective Inhibitors of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Autophosphorylation", Biochemical Pharmacology, (1998), Vol.55, No.3, pages 261 to 271	1-5, 27-40, 42
A		6-26
Y	FOLKMAN, A. J., "New Perspectives in Clinical Oncology from Angiogenesis Research", European Journal of Cancer, (1996), Vol.32, No.14, pages 2534 to 2539	1-5, 27-40, 42
A		6-26
T	DEPLANQUE, G., HARRIS, A. L., "Anti-angiogenic agents: clinical trial design and therapies in development", European Journal of Cancer, August, 2000, Vol. 36, No.13, pages 1713 to 1724	1-40, 42
X	KOTVA, R., CERNY, A., SEMONSKY, M., "Substances with antineoplastic activity. LIII. N. (.delta.-(4-pyrrolo [2,3-d]pyrimidinylthio)valeryl) amino acids and analogous derivatives of di- and triglycine", Czech. Chem. Commun., (1973), Vol.38, No.5, pages 1438 to 1444 entire description; especially, from page 1440, compound II	1-3, 10, 27-34, 39, 40, 42
A		9-26
X, Y	WO 98/37079 A1 (Berlex Laboratories, Inc., Pharmacoopia, Inc., et al.), 27 August, 1998 (27.08.98), entire description; especially, Claims; description, pages 46 to 49, etc.	1-4, 9, 27-40, 42
A	& EP 968206 A1	9-26
Y	BUSSOLINO, F., ALBINI, A., CAMUSSI, G., PRESTA, M., VIGLIETTO, G., ZICHE, M., PERSICO, G., "Role of Soluble Mediators in Angiogenesis", European Journal of Cancer, (1996), Vol.32, No.14, pages 2401 to 2412	1-40, 42
X	WANG, F., SCHWABACHER, A. W., "A convenient set of bidentate pyridine ligands for combinatorial synthesis", Tetrahedron Letters, (1999), Vol.40, No.26, pages 4779 to 4782; especially, pages 4780, 4781, chemical compounds in series c	1-3, 9
X	US 4764454 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 16 August, 1988 (16.08.88), especially, columns 15, 16, chemical compound (17) JP 62-168137 A2	1-3, 9

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 41  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claim 41 relates to a method for treatment of the human body by therapy which does not require an international search in accordance with Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet.)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

This international application relates to compounds having neovascularization inhibiting effect and use of the same.

As a prior art relating to neovascularization inhibitors, JP, 11-158149, A, the laying-open of which has been carried out before the priority date of this international application, discloses quinolyloxyphenylurea derivatives having neo-vascularization inhibiting effect. Thus, there have been publicly known compounds characterized by both neo-vascularization inhibiting effect and a structure bearing a two rings connected by an ether linkage and an amide analogue group. In the sight of the prior art, therefore, such characteristics are not special technical features linking compounds of claim 1 together.

This International Searching Authority finds that this international application relates to the following three inventions, with the result of partial international search about the group (1) being attached to this order:

1. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 7, 8, and 11-18 and use of the same,
2. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 9 and 19 and use of the same, and
3. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 10, 20 and 21 and use of the same.

<About the subject of prior art search>

Although compounds are represented by the general formula in claims 1-6, most of the constituent moieties of the formula are represented by variable groups including many practical choices, and only some of the compounds set forth in these claims are supported by the description in the sense of Article 6 of the PCT and disclosed in the sense of Article 5 of the PCT to such an extent that a meaningful international search can be carried out. The same applies to claims 27-40 and 42 relating to use of the compounds.

In this international search report, therefore, prior art search has been made only about compounds which are supported by the description in the sense of Article 6 of the PCT and disclosed in the sense of Article 5 of the PCT to such an extent that a meaningful search can be carried out, that is, compounds wherein A is one of the groups set forth in claims 7-10, and the results of the search are given. The same applies to use of the compounds.



A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/74, 75, 215/48, 239/47, 401/12, 14, 413/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 14, 471/14, 491/048, 495/04, A61K31/479, 47, 5377, 496, 4545, 519, 44, 437, 4439, 505, A61P9/00, 10, 35/00, 27/02, 29/00, 19/02		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/00-75, 215/00-48, 239/00-47, 401/00-14, 413/00-12, 405/00-12, 409/00-12, 413/00-12, 417/00-14, 471/00-14, 491/00-048, 495/00-04, A61K31/00-5377, A61P9/00-10, 35/00, 27/00-02, 29/00, 19/00-02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-158149 A (麒麟麦酒株式会社) 15. 6月. 1999 (15. 06. 99) 全文を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
X	WO 00/43366 A1 (麒麟麦酒株式会社) 27. 7月. 00 (27. 07. 00) 全文を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 21. 12. 01	国際調査報告の発送日 15.01.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4 P 9164



C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X, Y	WO 97/17329 A1 (麒麟麦酒株式会社) 15. 5月. 1997 (15. 05. 97) 全文献を参照。	1-5, 27-40, 42
A	&EP 860433 A1 &US 6143764 A	6-26
PX, PY	WO 01/47931 A1 (協和醗酵株式会社) 5. 7月. 2001 (05. 07. 01) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26
PX, PY	WO 01/47890 A1 (麒麟麦酒株式会社) 5. 7月. 2001 (05. 07. 01) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26
Y	SPACEY, G. D. ; UINGS, I. J. ; SLATER, M. ; HIRST, S. ; BONSER, R. W. Indolocarbazoles: Potent and Selective Inhibitors of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Autophosphorylation. Biochemical Pharmacology, 1998, Vol. 55, No. 3, p. 261-271	1-5, 27-40, 42
A		6-26
Y	Folkman, A. J. New Perspectives in Clinical Oncology from Angiogenesis Research European Journal of Cancer, 1996, Vol. 32, No. 14, p. 2534-2539	1-5, 27-40, 42
A		6-26
T	DEPLANQUE, G. ; HARRIS, A. L. Anti-angiogenic agents: clinical trial design and therapies in development. European Journal of Cancer, August 2000, Vol. 36, No. 13, p. 1713-1724	1-40, 42
X	KOTVA, R. ; CERNY, A. ; SEMONSKY, M. Substances with antineoplastic activity. LIII. N. (.delta.-(4-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinylthio)valeryl) amino acids and analogous derivatives of di- and triglycine. Czech. Chem. Commun., 1973, Vol. 38, No. 5, p. 1438-1444 全文献を参照。特に、p. 1440以降に記載のCompounds II以降を参 照。	1-3, 10, 27-34, 39, 40, 42
A		9-26
X, Y	WO 98/37079 A1 (BERLEX LABORATORIES, INC. ; PHARMACOPEIA, INC. ; et al.) 27. 8月. 1998 (27. 08. 98) 全文献の記載、特に、クレームおよび明細書46-49頁などを参照。	1-4, 9, 27-40, 42
A	&EP 968206 A1	9-26

C (続き) . 関連すると認められる文献.		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	BUSSOLINO, F. ; ALBINI, A. ; CAMUSSI, G. ; PRESTA, M. ; VIGLIETTO, G. ; ZICHE, M. ; PERSICO, G. , Role of Soluble Mediators in Angiogenesis. European Journal of Cancer, 1996, Vol. 32, No. 14, p. 2401-2412	1-40, 42
X	WANG, F. ; SCHWABACHER, A. W. A convenient set of bidentate pyridine ligands for combinatorial synthesis. Tetrahedron Lett., 1999, Vol. 40, No. 26, p. 4779-4782 特に、p. 4780, 4781に記載の c の系列の化合物を参照。	1-3, 9
X	US 4764454 A (FUJI PHOTO FILM CO. LTD.) 16. 8月. 1988 (16. 08. 88) 特に、第15, 16欄の化合物(17)を参照。 JP 62-168137            A2	1-3, 9

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 41 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
国際調査をすることを要しない国際出願の対象としてPCT規則39.1(iv)に規定された治療による人体の処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

（別紙を参照。）

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## &lt;第II欄の続き&gt;

本国際出願は、血管新生阻害作用を有する化合物とその用途に関するものである。

血管新生阻害剤に関する先行技術として、本国際出願の優先日前に出願公開された JP 11-158149 A には、血管新生阻害作用を有するキノリルオキシフェニルウレア誘導体が記載されている。このように、血管新生阻害作用を有し、エーテル結合により連結された二つの環構造と、アミド類似基を有することを構造上の特徴とする化合物は、公知であるから、先行技術に照らしてみれば、このような特徴は、もはや請求の範囲1に記載された個々の化合物を結びつける特別な技術的特徴とはなり得ない。

そこで、国際調査機関は本国際出願が次の3つの発明に関するものであると認定し、次の(1)に示す発明について部分的な国際調査の結果を本命令書に添付した。

- (1) 請求の範囲7、8、11-18に記載された化合物、および、その用途に関する発明
- (2) 請求の範囲9、19に記載された化合物、および、その用途に関する発明
- (3) 請求の範囲10、20、21に記載された化合物、および、その用途に関する発明

## &lt;先行技術文献調査の対象について&gt;

請求の範囲1-6に記載された化合物は、その一般式の大部分が多数の実際上の選択肢を含む可変の基で表され、有意義な国際調査を行うことができる程度に、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されているのは、請求の範囲に記載された化合物の特定の部分に限られている。この点は、これら化合物の用途に関する請求の範囲27-40、42についても同様である。

したがって、本国際調査報告においては、有意義な国際調査を行うことができる程度に、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されている部分、すなわち、基Aとして請求の範囲7-10に示されたものであるような化合物に限定して行った先行技術文献調査の結果を示してある。また、化合物の用途に関しても、同様である。

改訂版

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2002 年 4 月 25 日 (25.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/032872 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 213/74,  
213/75, 215/48, 239/47, 401/12, 401/14, 413/12, 405/12,  
409/12, 413/12, 417/12, 417/14, 471/14, 491/048, 495/04,  
A61K 31/4709, 31/47, 31/5377, 31/496, 31/4545, 31/519,  
31/44, 31/437, 31/4439, 31/505, A61P 9/00, 9/10, 35/00,  
27/02, 29/00, 19/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/09221

(22) 国際出願日: 2001 年 10 月 19 日 (19.10.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2000-320420  
2000 年 10 月 20 日 (20.10.2000) JP  
特願 2000-386195  
2000 年 12 月 20 日 (20.12.2000) JP  
特願 2001-46685 2001 年 2 月 22 日 (22.02.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザ  
イ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-0002 東  
京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 船橋泰博 (FU-  
NAHASHI, Yasuhiro) [JP/JP]; 〒453-0831 愛知県名古屋  
市中村区中村中町1-20 Aichi (JP). 鶴岡明彦 (TSU-  
RUOKA, Akihiko) [JP/JP]; 〒305-0031 茨城県つくば  
市吾妻3丁目19-1, 2-203 Ibaraki (JP). 松倉正幸 (MAT-  
SUKURA, Masayuki) [JP/JP]; 〒300-2635 茨城県つく  
ば市東光台2丁目9-10 Ibaraki (JP). 羽田 融 (HANEDA,  
Toru) [JP/JP]; 〒300-1216 茨城県牛久市神谷2丁目4-8  
Ibaraki (JP). 福田吉男 (FUKUDA, Yoshio) [JP/JP]; 〒  
305-0035 茨城県つくば市松代2丁目25-3-403 Ibaraki

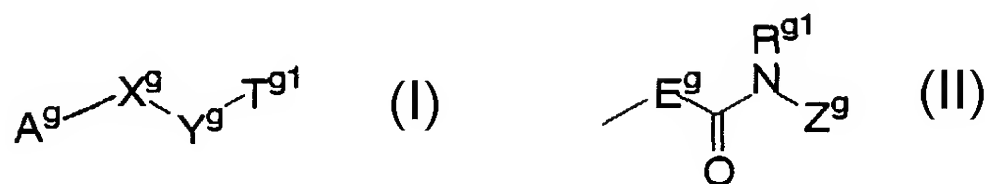
(JP). 鎌田淳一 (KAMATA, Junichi) [JP/JP]; 〒305-0005  
茨城県つくば市天久保2丁目23-5-306 Ibaraki (JP). 高橋  
恵子 (TAKAHASHI, Keiko) [JP/JP]; 〒300-1237 茨城県  
牛久市田宮3丁目10-7-512 Ibaraki (JP). 松嶋知広 (MAT-  
SUSHIMA, Tomohiro) [JP/JP]; 〒300-1237 茨城県牛久  
市田宮2丁目10-2 Ibaraki (JP). 宮崎和城 (MIYAZAKI,  
Kazuki) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前  
9-7, 2-211 Ibaraki (JP). 野本研一 (NOMOTO, Ken-ichi)  
[JP/JP]; 〒305-0032 茨城県つくば市竹園1丁目6-2,  
901-505 Ibaraki (JP). 渡辺達夫 (WATANABE, Tatsuo)  
[JP/JP]; 〒270-1323 千葉県印西市木下東4丁目14-9  
Chiba (JP). 尾葉石浩 (OBAISHI, Hiroshi) [JP/JP]; 〒  
305-0035 茨城県つくば市松代3丁目5-9-104 Ibaraki (JP).  
山口温美 (YAMAGUCHI, Atsumi) [JP/JP]; 〒305-0045  
茨城県つくば市梅園2丁目2-20-403 Ibaraki (JP). 鈴木  
佐知 (SUZUKI, Sachi) [JP/JP]; 〒300-0032 茨城県土  
浦市湖北2丁目9-1-703 Ibaraki (JP). 中村勝次 (NAKA-  
MURA, Katsuji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松  
代1丁目14-10-A202 Ibaraki (JP). 三村房代 (MIMURA,  
Fusayo) [JP/JP]; 〒300-3257 茨城県つくば市筑穂2  
丁目19-1-203 Ibaraki (JP). 山本裕之 (YAMAMOTO,  
Yuji) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7,  
2-210 Ibaraki (JP). 松井順二 (MATSUI, Junji) [JP/JP];  
〒302-0006 茨城県取手市青柳393-2-B101 Ibaraki (JP).  
松井賢司 (MATSUI, Kenji) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城  
県つくば市松代3丁目23-1-307 Ibaraki (JP). 吉葉孝子  
(YOSHIBA, Takako) [JP/JP]; 〒300-3253 茨城県つく  
ば市大曾根3836 Ibaraki (JP). 鈴木康之 (SUZUKI, Ya-  
suyuki) [JP/JP]; 〒509-0124 岐阜県各務原市鵜沼山崎  
町6丁目8-1-6F Gifu (JP). 有本 達 (ARIMOTO, Itaru)  
[JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前29-7-403  
Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長谷川芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.)  
; 〒104-0061 東京都中央区銀座二丁目6番12号 大倉  
本館 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

[続葉有]

(54) Title: NITROGENOUS AROMATIC RING COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 含窒素芳香環誘導体



of the general formula (II) or the like: (II) [wherein E<sup>g</sup> is a single bond, -N(R<sup>g2</sup>)-, or the like; R<sup>g1</sup> and R<sup>g2</sup> are each independently hy-  
drogen, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, or the like; and Z<sup>g</sup> is C<sub>1-8</sub> alkyl, C<sub>3-8</sub> alicyclic hydrocarbyl, C<sub>6-14</sub> aryl, or the like].

[続葉有]



WO 02/032872 A1



(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

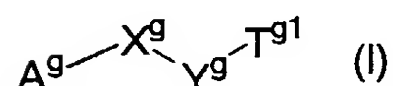
(88) 改訂された国際調査報告書の公開日: 2002 年9 月26 日

(15) 訂正情報:  
PCTガゼット セクションIIの No.39/2002 (2002 年9 月26 日)を参照

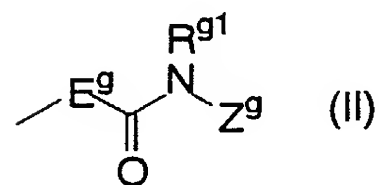
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

一般式



[式中  $A^g$  は、置換基を有していてもよい5 ないし14 員複素環式基などを意味する； $X^g$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ などを意味する； $Y^g$  は、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  アリール基または5 ないし14 員複素環式基などを意味する； $T^{g1}$  は、式



(式中、 $E^g$  は、単結合または式 $-N(R^{g2})-$ などを意味する。 $R^{g1}$  および  $R^{g2}$  はそれぞれ独立して水素原子、または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基などを意味する。 $Z^g$  は、 $C_{1-8}$  アルキル基、 $C_{3-8}$  脂環式炭化水素基、 $C_{6-14}$  アリール基などを意味する。) で表わされる基などを意味する。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl <sup>7</sup> C07D213/74, 75, 215/48, 239/47, 401/12, 14, 413/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 14, 471/14, 491/048, 495/04, A61K31/4709, 47, 5377, 496, 4545, 519, 44, 437, 4439, 505, A61P9/00, 10, 35/00, 27/02, 29/00, 19/02 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl <sup>7</sup> C07D213/00-75, 215/00-48, 239/00-47, 401/00-14, 413/00-12, 405/00-12, 409/00-12, 413/00-12, 417/00-14, 471/00-14, 491/00-048, 495/00-04, A61K31/00-5377, A61P9/00-10, 35/00, 27/00-02, 29/00, 19/00-02 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-158149 A (Kirin Brewery Company, Limited), 15 June, 1999 (15.06.99), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
X	WO 00/43366 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 27 July, 2000 (27.07.00), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
X, Y	WO 97/17329 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 15 May, 1997 (15.05.97), Full text	1-5, 27-40, 42
A	& EP 860433 A1 & US 6143764 A	6-26
PX, PY	WO 01/47931 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 05 July, 2001 (05.07.01), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 December, 2001 (21.12.01)		Date of mailing of the international search report 15 January, 2002 (15.01.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX, PY	WO 01/47890 A1 (Kirin Brewery Company, Limited), 05 July, 2001 (05.07.01), Full text (Family: none)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26
Y	SPACEY, G. D., UINGS, I. J., SLATER, M., HIRST, S., BONSER, R. W., "Indolocarbazoles: Potent and Selective Inhibitors of Platelet-Derived Growth Factor Receptor Autophosphorylation", Biochemical Pharmacology, (1998), Vol.55, No.3, pages 261 to 271	1-5, 27-40, 42
A		6-26
Y	FOLKMAN, A. J., "New Perspectives in Clinical Oncology from Angiogenesis Research", European Journal of Cancer, (1996), Vol.32, No.14, pages 2534 to 2539	1-5, 27-40, 42
A		6-26
T	DEPLANQUE, G., HARRIS, A. L., "Anti-angiogenic agents: clinical trial design and therapies in development", European Journal of Cancer, August, 2000, Vol. 36, No.13, pages 1713 to 1724	1-40, 42
X	KOTVA, R., CERNY, A., SEMONSKY, M., "Substances with antineoplastic activity. LIII. N. (.delta.-(4-pyrrolo [2,3-d]pyrimidinylthio)valeryl) amino acids and analogous derivatives of di- and triglycine", Czech. Chem. Commun., (1973), Vol.38, No.5, pages 1438 to 1444 entire description; especially, from page 1440, compound II	1-3, 10, 27-34, 39, 40, 42
A		9-26
X, Y	WO 98/37079 A1 (Berlex Laboratories, Inc., Pharmacoepia, Inc., et al.), 27 August, 1998 (27.08.98), entire description; especially, Claims; description, pages 46 to 49, etc.	1-4, 9, 27-40, 42
A	& EP 968206 A1	9-26
Y	BUSSOLINO, F., ALBINI, A., CAMUSSI, G., PRESTA, M., VIGLIETTO, G., ZICHE, M., PERSICO, G., "Role of Soluble Mediators in Angiogenesis", European Journal of Cancer, (1996), Vol.32, No.14, pages 2401 to 2412	1-40, 42
X	WANG, F., SCHWABACHER, A. W., "A convenient set of bidentate pyridine ligands for combinatorial synthesis", Tetrahedron Letters, (1999), Vol.40, No.26, pages 4779 to 4782; especially, pages 4780, 4781, chemical compounds in series c	1-3, 9
X	US 4764454 A (Fuji Photo Film Co., Ltd.), 16 August, 1988 (16.08.88), especially, columns 15, 16, chemical compound (17) JP 62-168137 A2	1-3, 9



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/09221

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 41  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claim 41 relates to a method for treatment of the human body by therapy which does not require an international search in accordance with Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

(See extra sheet.)

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☒

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

This international application relates to compounds having neovascularization inhibiting effect and use of the same.

As a prior art relating to neovascularization inhibitors, JP, 11-158149, A, the laying-open of which has been carried out before the priority date of this international application, discloses quinolyloxyphenylurea derivatives having neo-vascularization inhibiting effect. Thus, there have been publicly known compounds characterized by both neo-vascularization inhibiting effect and a structure bearing a two rings connected by an ether linkage and an amide analogue group. In the sight of the prior art, therefore, such characteristics are not special technical features linking compounds of claim 1 together.

This International Searching Authority finds that this international application relates to the following three inventions, with the result of partial international search about the group (1) being attached to this order:

1. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 7, 8, and 11-18 and use of the same,
2. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 9 and 19 and use of the same, and
3. a group of inventions relating to compounds set forth in claims 10, 20 and 21 and use of the same.

<About the subject of prior art search>

Although compounds are represented by the general formula in claims 1-6, most of the constituent moieties of the formula are represented by variable groups including many practical choices, and only some of the compounds set forth in these claims are supported by the description in the sense of Article 6 of the PCT and disclosed in the sense of Article 5 of the PCT to such an extent that a meaningful international search can be carried out. The same applies to claims 27-40 and 42 relating to use of the compounds.

In this international search report, therefore, prior art search has been made only about compounds which are supported by the description in the sense of Article 6 of the PCT and disclosed in the sense of Article 5 of the PCT to such an extent that a meaningful search can be carried out, that is, compounds wherein A is one of the groups set forth in claims 7-10, and the results of the search are given. The same applies to use of the compounds.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/74, 75, 215/48, 239/47, 401/12, 14, 413/12, 405/12, 409/12, 413/12, 417/12, 14, 471/14, 491/048, 495/04, A61K31/4709, 47, 5377, 496, 4545, 519, 44, 437, 4439, 505, A61P9/00, 10, 35/00, 27/02, 29/00, 19/02		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. <sup>7</sup> C07D213/00-75, 215/00-48, 239/00-47, 401/00-14, 413/00-12, 405/00-12, 409/00-12, 413/00-12, 417/00-14, 471/00-14, 491/00-048, 495/00-04, A61K31/00-5377, A61P9/00-10, 35/00, 27/00-02, 29/00, 19/00-02		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) REGISTRY (STN), CAPLUS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 11-158149 A (麒麟麦酒株式会社) 15. 6月. 1999 (15. 06. 99) 全文を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
X	WO 00/43366 A1 (麒麟麦酒株式会社) 27. 7月. 00 (27. 07. 00) 全文を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
A		6-26
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 21. 12. 01	国際調査報告の発送日 15.01.02	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 齋藤 恵 電話番号 03-3581-1101 内線 3490	4P 9164 印

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X, Y	WO 97/17329 A1 (麒麟麦酒株式会社) 15. 5月. 1997 (15. 05. 97) 全文献を参照。	1-5, 27-40, 42
A	&EP 860433 A1 &US 6143764 A	6-26
PX, PY	WO 01/47931 A1 (協和醗酵株式会社) 5. 7月. 2001 (05. 07. 01) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26
PX, PY	WO 01/47890 A1 (麒麟麦酒株式会社) 5. 7月. 2001 (05. 07. 01) 全文献を参照。 (ファミリーなし)	1-5, 27-40, 42
PA		6-26
Y	SPACEY, G. D. ; UINGS, I. J. ; SLATER, M. ; HIRST, S. ; BONSER, R. W. Indolocarbazoles: Potent and Selective Inhibitors of	1-5, 27-40, 42
A	Platelet-Derived Growth Factor Receptor Autophosphorylation. Biochemical Pharmacology, 1998, Vol. 55, No. 3, p. 261-271	6-26
Y	Folkman, A. J. New Perspectives in Clinical Oncology from Angiogenesis	1-5, 27-40, 42
A	Research European Journal of Cancer, 1996, Vol. 32, No. 14, p. 2534-2539	6-26
T	DEPLANQUE, G. ; HARRIS, A. L. Anti-angiogenic agents: clinical trial design and therapies in development. European Journal of Cancer, August 2000, Vol. 36, No. 13, p. 1713-1724	1-40, 42
X	KOTVA, R. ; CERNY, A. ; SEMONSKY, M. Substances with antineoplastic activity. LIII. N. (.delta.-(4-pyrrolo[2,3-d]pyrimidinylthio)valeryl) amino acids and analogous derivatives of di- and triglycine.	1-3, 10, 27-34, 39, 40, 42
A	Czech. Chem. Commun., 1973, Vol. 38, No. 5, p. 1438-1444 全文献を参照。特に、p. 1440以降に記載のCompounds II以降を参 照。	9-26
X, Y	WO 98/37079 A1 (BERLEX LABORATORIES, INC. ; PHARMACOPEIA, INC. ; et al.) 27. 8月. 1998 (27. 08. 98) 全文献の記載、特に、クレームおよび明細書46-49頁などを参照。	1-4, 9, 27-40, 42
A	&EP 968206 A1	9-26

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	BUSSOLINO, F. ; ALBINI, A. ; CAMUSSI, G. ; PRESTA, M. ; VIGLIETTO, G. ; ZICHE, M. ; PERSICO, G. , Role of Soluble Mediators in Angiogenesis. European Journal of Cancer, 1996, Vol. 32, No. 14, p. 2401-2412	1-40, 42
X	WANG, F. ; SCHWABACHER, A. W. A convenient set of bidentate pyridine ligands for combinatorial synthesis. . Tetrahedron Lett., 1999, Vol. 40, No. 26, p. 4779-4782 特に、p. 4780, 4781に記載の c の系列の化合物を参照。	1-3, 9
X	US 4764454 A (FUJI PHOTO FILM CO. LTD.) 16. 8月. 1988 (16. 08. 88) 特に、第15, 16欄の化合物 (17) を参照。 JP 62-168137            A2	1-3, 9

## 第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 41 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、  
国際調査をすることを要しない国際出願の対象として PCT 規則 39.1 (iv) に規定された治療による人体の処置方法に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

## 第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

(別紙を参照。)

1. ☒ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☒ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## &lt;第II欄の続き&gt;

本国際出願は、血管新生阻害作用を有する化合物とその用途に関するものである。

血管新生阻害剤に関する先行技術として、本国際出願の優先日前に出願公開された JP 11-158149 A には、血管新生阻害作用を有するキノリルオキシフェニルウレア誘導体が記載されている。このように、血管新生阻害作用を有し、エーテル結合により連結された二つの環構造と、アミド類似基を有することを構造上の特徴とする化合物は、公知であるから、先行技術に照らしてみれば、このような特徴は、もはや請求の範囲1に記載された個々の化合物を結びつける特別な技術的特徴とはなり得ない。

そこで、国際調査機関は本国際出願が次の3つの発明に関するものであると認定し、次の(1)に示す発明について部分的な国際調査の結果を本命令書に添付した。

- (1) 請求の範囲7、8、11-18に記載された化合物、および、その用途に関する発明
- (2) 請求の範囲9、19に記載された化合物、および、その用途に関する発明
- (3) 請求の範囲10、20、21に記載された化合物、および、その用途に関する発明

## &lt;先行技術文献調査の対象について&gt;

請求の範囲1-6に記載された化合物は、その一般式の大部分が多数の実際上の選択肢を含む可変の基で表され、有意義な国際調査を行うことができる程度に、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されているのは、請求の範囲に記載された化合物の特定の部分に限られている。この点は、これら化合物の用途に関する請求の範囲27-40、42についても同様である。

したがって、本国際調査報告においては、有意義な国際調査を行うことができる程度に、PCT第6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT第5条の意味において開示されている部分、すなわち、基Aとして請求の範囲7-10に示されたものであるような化合物に限定して行った先行技術文献調査の結果を示してある。また、化合物の用途に関しても、同様である。